Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei Kindern mit Asthma

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Martin Wegener

1983

UNIV.
LIBR.
KIEL

Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei Kindern mit Asthma

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Martin Wegener

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Priv. Doz. Dr. von Vo

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Könighausen

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

		Seite
1.	E i n l e i t u n g	1
1.1	Die Blutstillung (Haemostase)	2
1.2	Asthma	4
1.3	Fragestellung	7
2.	M e t h o d i k	9
2.1	Patientenkollektiv und Versuchsplanung	9
2.2	Untersuchungsverfahren, Material	13
2.2.1	Thrombozytenzählung	14
2.2.2	Thrombozytenaggregation	14
2.2.3	Bestimmung der Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten	16
2.2.4	Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik	20
2.2.5	IgE-Bestimmung	22
2.2.6	Resistance-Bestimmung	22
2.3	Versuchsablauf	23
2.3.1	Versuchspersonen zur Normalwertbestimmung	23
2.3.2	Kinder mit Asthmasyndrom	25
2.4	Statistische Auswertung	28

		Seite
3.	Ergebnisse	30
3.1	Erwachsene Vergleichsgruppe	30
3.1.1	Ausgangswerte	30
3.1.2	Einfluß körperlicher Belastung (Dauerlauf)	34
3.2	Kinder mit Asthma	43
3.2.1	Untersuchungen unter Ruhebedingungen	43
3.2.2	Einfluß körperlicher Belastung	54
3.2.3	Einfluß inhalativer Provokationen	67
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	72
4.	Diskussion	75
4.1	Quantitative Veränderungen	75
4.2	Qualitative Veränderungen	76
4.2.1	Verminderte Malonyldialdehydproduktion bei den Kindern mit Asthma	76
4.2.2	Eingeschränkte Thrombozytenfunktion in Zusammenhang mit der Konzentration von Immunglobulin E im Blut	77
4.2.3	Verhalten der Blutplättchen beim allergisch bedingten Asthma	80
4.2.4	Verhalten der Blutplättchen beim Anstrengungsasthma	82
4.3	Wechselbeziehungen zwischen Thrombozytenfunktion und Asthma	85
4.4	Schlußfolgerungen und Interpretationsversuche	94
5.	Zusammenfassung	99
6.	Literaturverzeichnis	101

1. Einleitung

Über Veränderungen der Thrombozytenfunktion bei Asthmatikern berichteten verschiedene Forschergruppen in den letzten Jahren mehrfach. FISHEL u. ZWEMER (30), SOLINGER und Mitarb. (136), MACCIA und Mitarb. (81) sowie GALLAGHER und Mitarb. (34) wiesen eine verminderte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten bei Asthmatikern bzw. Atopikern nach. Demgegenüber konnten HARWELL und Mitarb.(51) und McDONALD und Mitarb. (85) keine signifikanten Veränderungen der Thrombozytenaggregation von Asthmatikern (bzw. Atopikern) im Vergleich zu der von gesunden Testpersonen feststellen. Eine gesteigerte Funktion der Thrombozyten zeigten KNAUER und Mitarb. (72), die eine vermehrte Produktion von Plättchenfaktor 4 bei Asthmatikern nach experimenteller Auslösung eines Asthmaanfalls beobachteten.

Enge Verflechtungen der Thrombozyten in ihrer Funktion und ihrem Stoffwechsel mit

dem Asthma und seiner Pathogenese werden bei näherer Betrachtung deutlich. Daher möchte ich kurz auf die Rolle der Thrombozyten bei der Blutstillung und auf das Asthma eingehen.

1.1 Die Blutstillung (Haemostase)

Die Thrombozyten haben wichtige Aufgaben bei der Stillung einer Blutung nach Verletzung eines Blutgefäßes. Sie lagern sich der verletzten Gefäßwand an (Adhäsion) und bilden anschließend durch Zusammenklumpung (Aggregation) einen Plättchenpfropf, der die Blutung zum Stillstand bringt (oder zumindest stark eindämmt). Der Plättchenpfropf wird dann durch die plasmatische Gerinnung, die zur Bildung eines stabilen Fibringerüstes führt, verfestigt.

Normalerweise soll eine Adhäsion der Thrombozyten mit anschließender Aggregation dadurch verhindert werden, daß das unverletzte Endothel ein aggregationshemmendes Prostaglandin produziert (15) und die Mem-

branen des Endothels und der Thrombozyten gleichsinnig negativ geladen sind (14,99). Außerdem zirkulieren nur unterschwellige Dosen von aggregationsauslösenden Substanzen im Blut.

Dieses empfindliche Gleichgewicht, auf das auch noch andere Faktoren einen wesentlichen Einfluß ausüben (7,14,36,121,134), wird u.a. gestört durch Verletzungen und Veränderungen der Gefäßwand, durch eine Verlangsamung des Blutstroms, durch eine abnorme Thrombozytenfunktion oder durch veränderte Stoffwechselsituationen, die die Ausgewogenheit aggregationshemmender und -fördernder Stoffe zugunsten der letzteren beeinträchtigen.

Während sich nun die Thrombozyten an die Gefäßwand heften, sondern sie Stoffe aus, die ihrerseits ein weiteres Anhaften und Aggregieren der Plättchen hervorrufen (Release-Reaction) (17). Gleichzeitig freigesetztes Ca^{++} aktiviert schließlich das kontraktile System der Thrombozyten. Es kommt zu Membranveränderungen mit Pseudo-

podienausbildung und damit zur Verfestigung des bisher lockeren Aggregats (80).

Eine Reihe von Substanzen kann die Aggregation direkt oder indirekt auslösen bzw. beeinflussen. Hierzu zählen u.a. die in der Release-Reaction von den Thrombozyten freigesetzten Stoffe, wie ADP, Adrenalin, Serotonin und Prostaglandine, aber auch andere Stoffe, wie Kollagen und Thrombin.

Insbesondere gehören hierhin auch Substanzen, die als Mediatoren bei der Pathogenese des Asthmas von großer Bedeutung sind, z. B. Prostaglandin E (13,37,125) und PAF (Platelet activating factor) (10,20,55).

1.2 Asthma

Die Freisetzung von Mediatoren ist für das allergisch bedingte Asthma charakteristisch.

Bei dieser Asthmaform werden die Antigene bei zuvor sensibilisierten Personen von spezifischem Immunglobulin E (IgE) gebunden. Das IgE sitzt dabei an der Zellmembran der

Mastzellen (Target-Zellen) und löst bei diesen durch den Antigenkontakt eine Membranveränderung aus, die dann für die Freisetzung der Mediatoren aus den Granula der Target-Zellen verantwortlich ist (32,57,65,89). Folgende Mediatoren werden dabei sezerniert: Histamin, die Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$, SRS-A (Slow reacting substance of anaphylaxis) und andere Leukotriene, PAF (Platelet activating factor), Kinine, ECF-A (Eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis) und NCF (Neutrophilic chemotactic factor (73).

Diese Stoffe vermögen die für das Asthma typische Trias hervorzurufen: die Bronchokonstriktion, das Schleimhautödem und die Hypersekretion eines pathologisch veränderten Schleims. Der charakteristische Asthmaanfall entwickelt sich mit den klinischen Zeichen zunehmender, vornehmlich expiratorischer Dyspnoe.

Neben anderen Asthmaformen ist gerade für das Kindesalter das Anstrengungsasthma (exercise induced asthma) von großer Bedeutung (während es bei Erwachsenen kaum eine

Rolle spielt) (32). Der Asthmaanfall wird bei dieser Form durch körperliche Belastung (z. B. Dauerlauf) ausgelöst. Der Auslösemechanismus ist bisher noch nicht restlos geklärt (6,19,29,49,96,114,115,163). Ob auch hier z. B. Prostaglandine eine wichtige Rolle spielen (74,137) ist umstritten (44,133).

Oftmals stößt es bei erwachsenen Asthmatikern auf Schwierigkeiten, die Ursache des Asthmas nur einer Asthmaform (z. B. der allergischen oder chemisch irritativen Form) zuzuordnen, da sich häufig verschiedene Entstehungsmechanismen überlagern. So kann beim gleichen Patienten unter Umständen ein allergisch bedingtes Asthma auf Hausstaub und zu einem anderen Zeitpunkt ein durch klimatische Reize (z. B. Nebel) ausgelöstes Asthma beobachtet werden. Demgegenüber sind die Verhältnisse bei Kindern in der Regel überschaubarer. Mit klinischen Tests lassen sich besonders leicht das allergische Asthma (durch inhalative Allergenexposition) und das Anstrengungsasthma (durch einen Dauerlauf) nachweisen.

Nicht zuletzt auch deswegen wurden diese beiden Unterformen als die wichtigsten Vertreter des kindlichen Asthmas in dieser Arbeit ausgewählt.

1.3 Fragestellung

Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion bei Kindern mit Asthma liegen bisher nicht vor. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es daher sein, die folgenden Fragen einer Klärung näher zu führen:

1. Ist die Funktion der Blutplättchen auch beim kindlichen Asthma verändert, wie es für erwachsene Personen mit allergisch bedingtem Asthma von verschiedenen Forschern (s.o.) beobachtet worden ist? Ergeben sich unter Umständen sogar klinische Konsequenzen, z. B. in der Auswahl von Medikamenten, bei der Behandlung der Kinder mit Asthma?

2. Gibt es ein unterschiedliches Verhalten

UNIV.

der Thrombozyten, z. B. in ihrer Aggregationsfähigkeit oder ihrem Stoffwechsel, bei einzelnen Asthmaformen, insbesondere zwischen dem allergisch bedingten Asthma und dem Anstrengungsasthma?

3. Kommt es zu kurzfristigen Schwankungen in der Funktionsfähigkeit der Blutplättchen bei einem Asthmaanfall?

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv und Versuchsplanung

2.1.1 Zur Normalwertbestimmung der Thrombozytenfunktion wurden 26 freiwillige Versuchspersonen im Alter zwischen 21 und 36 Jahren ausgewählt (Tab. 1), da es aus ethischen und organisatorischen Gründen leider nicht möglich war, gesunde Kinder für diesen Zweck zu untersuchen. Die Probanden mußten zur Zeit der Untersuchung völlig gesund sein; insbesondere durften sie nicht an Asthma oder einer anderen, dem atopischen Formenkreis zugehörigen Krankheit leiden und sollten außerdem, soweit bekannt, frei von Allergien sein. Die Versuchspersonen verpflichteten sich, drei Wochen vor Versuchsbeginn keine Medikamente einzunehmen, da sehr viele Medikamente die Funktion der Thrombozyten beeinträchtigen können (94,126). (Bei nochmaliger genauer Anamnese stellte sich jedoch heraus, daß drei weibliche Personen orale Antikonzep-

Tabelle 1: Kollektiv von freiwilligen, gesunden, erwachsenen Versuchspersonen

Nr.	Alter	Geschl.	Bemerkungen	Nr.	Alter	Geschl.	Bemerkungen
¤ 1	24 J.	männl.	Belastungstest	¤ 14	24 J.	männl.	
¤ 2	23 J.	weibl.		¤ 15	23 J.	weibl.	
¤ 3	22 J.	männl.		¤ 16	24 J.	weibl.	Antikonzeptiva
¤ 4	20 J.	weibl.		¤ 17	23 J.	männl.	Belastungstest
¤ 5	23 J.	männl.		¤ 18	23 J.	männl.	
¤ 6	25 J.	männl.		¤ 19	24 J.	männl.	
¤ 7	22 J.	männl.	Belastungstest	¤ 20	23 J.	weibl.	Antikonzeptiva
¤ 8	22 J.	weibl.		¤ 21	34 J.	männl.	Belastungstest
¤ 9	23 J.	männl.		¤ 22	29 J.	männl.	Belastungstest
¤ 10	21 J.	weibl.		¤ 23	20 J.	weibl.	Belastungstest
¤ 11	25 J.	weibl.	Antikonzeptiva	¤ 24	23 J.	männl.	Belastungstest
¤ 12	36 J.	männl.	Belastungstest	¤ 25	23 J.	männl.	Belastungstest
¤ 13	25 J.	männl.		¤ 26	24 J.	männl.	Belastungstest

¤ = Zeichen für die erwachsene Vergleichsgruppe

Belastungstest Diese Probanden unterzogen sich zusätzlichen Messungen der Thrombozytenfunktion unter dem Einfluß körperlicher Belastung (Lauf).

Antikonzeptiva Diese drei Probandinnen nahmen regelmäßig - auch vor der Untersuchung - orale Antikonzeptiva.

tiva verwendet hatten (vgl. Tab. 1).) Im übrigen wurden die Probanden gebeten, auch den Genußmittelkonsum (Nikotin, Koffein, Alkohol) einzuschränken (vgl. 94,126).

Neben den Verhältnissen unter Ruhebedingungen wurde bei 10 Versuchspersonen zusätzlich die Funktion der Thrombozyten unter dem Einfluß körperlicher Belastung untersucht.

2.1.2 35 Kinder mit asthmatischen Beschwerden im Alter zwischen 7;2 und 17;5 Jahren (durchschnittliches Alter: 11;3 Jahre) wurden unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

- unter Ruhebedingungen (alle Kinder)
- bei körperlicher Belastung (23 Kinder)
- bei inhalativer Allergenexposition zur Provozierung eines Anfalls (10 Kinder)

Es handelte sich um 10 Mädchen und 25 Jungen. Auch hier wurde darauf geachtet, einen unerwünschten Medikamenteneinfluß möglichst auszuschalten. Die Kinder sollten 1 Woche keine Arzneimittel bekommen, was sich jedoch in einigen Fällen nicht vermeiden ließ (Tab. 2). Außer an asthmatischen Symptomen litten 3 Kin-

Tabelle 2: Patientenkollektiv: 35 Kinder mit asthmatischen Beschwerden.

Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Allergien/Ekzeme		Dauer des Asthmas	Medikamente am x. Tag vor der Untersuchung		durchgeführte Untersuchungen	Ergebnis
1	11;03 J.	m.	Allerg. Asthma, Anstrengungsasthma	+++	+	4 J.			inhal. Provokation	+
2	9;04 J.	w.	Allergisches Asthma	+++		6 J.	2.: Euphyllin	2x2 Tbl.		
							Atrovent	3x2 Hübe		
							3.: Euphyllin	3x2 Tbl.		
							Atrovent	4x2 Hübe		
							4.:	"		
							5.:	"		
							6.: Euphyllin	3x2 Tbl.		
							Atrovent	4x2 Hübe		
							Sultanol	2 Hübe		
							7.: Euphyllin	2x2 Tbl.		
							Atrovent	3x2 Hübe		
3	8;07 J.	w.	Allergisches Asthma	+++		5 J.	1.: Sultanol	3x2 Hübe		
							Kaliumjod.	3x2 Kompr.		
							2.:	"		
							3.:	"		
							4.:	"		
							5.:	"		
							6.:	"		
4	13;08 J.	m.	Anstrengungsasthma, andere Form des Asthmas	++		8 J.	2.: Sultanol	2 Hübe		
							3.:	"		
							4.:	"		
							5.:	"		
							6.:	"		
5	14;05 J.	m.	Anstrengungsasthma, Allerg. Asthma	++		5 J.	1.: Sultanol	2 Hübe		
6	11;09 J.	m.	nicht genau geklärt	+++		2 J.				
7	8;04 J.	m.	Anstrengungsasthma, Allerg. Asthma	++	+	3 J.			Belastungstest	+
8	13;03 J.	m.	Anstrengungsasthma	++		neu			Belastungstest	+
9	9;09 J.	m.	Allerg. Asthma (?)	++		neu			Belastungstest	-
10	13;03 J.	m.	Allerg. Asthma	++		1 J.			Belastungstest	-
									inhal. Provokation	+
11	11;00 J.	m.	Anstrengungsasthma			neu			Belastungstest	+
12	15;00 J.	m.	Allerg. Asthma	++		4 J.			Belastungstest	-
									inhal. Provokation	+
13	15;01 J.	m.	Anstrengungsasthma			neu			Belastungstest	+
14	14;02 J.	m.	Allerg. Asthma (?)	+		neu			Belastungstest	-
15	9;09 J.	m.	Allerg. Asthma	+++		1 J.			inhal. Provokation	+
16	12;00 J.	m.	Allerg. Asthma (?)	+		neu			Belastungstest	-
17	9;06 J.	w.	Anstrengungsasthma	+		neu			Belastungstest	+
18	12;04 J.	m.	Allerg. Asthma, Anstrengungsasthma	+++	+	5 J.	6.: Sultanol	2 Hübe	Belastungstest	+
									inhal. Provokation	+
19	9;10 J.	m.	Allerg. Asthma, andere Form (?)	+++		2 J.			inhal. Provokation	+
20	12;01 J.	m.	Allerg. Asthma	++		1 J.			inhal. Provokation	+
21	8;04 J.	m.	Anstrengungsasthma			neu			Belastungstest	+
22	13;09 J.	w.	andere Form des Asthmas			neu			Belastungstest	-
23	9;08 J.	w.	Anstrengungsasthma			2 J.	5.: Euphyllin	2 Hübe	Belastungstest	+
24	9;03 J.	w.	Anstrengungsasthma			neu			Belastungstest	+
25	12;10 J.	w.	Anstrengungsasthma	+		neu			Belastungstest	+
26	14;00 J.	m.	Anstrengungsasthma	+		1 J.			Belastungstest	+
27	17;06 J.	m.	Allerg. Asthma (?)	+		1 J.			Belastungstest	-
28	9;07 J.	m.	Anstrengungsasthma			neu			Belastungstest	+
29	8;08 J.	m.	andere Form des Asthmas	+		neu			Belastungstest	-
30	8;08 J.	m.	Allerg. Asthma	+		neu			Belastungstest	-
31	7;02 J.	m.	andere Form des Asthmas			neu			Belastungstest	-
32	12;11 J.	w.	andere Form des Asthmas	++		1 J.			Belastungstest	-
33	8;04 J.	w.	Allerg. Asthma	+++		4 J.			inhal. Provokation	+

der an Ekzemen und die meisten an verschiedenen Allergien (pos. Hauttest). Weitere Krankheiten wurden nicht diagnostiziert. Einen genauen Überblick zu dieser Patientengruppe gibt Tabelle 2.

2.2 Untersuchungsverfahren, Material

Aus der Vielzahl der Thrombozytenfunktionstests konnten nur wenige ausgewählt werden, von denen wir annahmen, daß sie besonders gut die Verhältnisse in vivo repräsentieren und einen möglichst guten Überblick über die Funktionsfähigkeit der Blutplättchen bieten. Die laborchemischen Untersuchungen sollten gut standardisiert und nach der Blutentnahme rasch zu verarbeiten sein. Außerdem durften sie nicht zu große Blutmengen erfordern. (Leider mußte aus diesem Grund auf die zusätzliche Untersuchung der Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik bei den asthmatischen Kindern verzichtet werden.)

Im Einzelnen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

2.2.1 Thrombozytenzählung

Die Thrombozyten wurden in NEUBAUER-kammern unter dem Phasenkontrastmikroskop (UNIVERSAL PHOTOMIKROSKOP der Firma ZEISS) ausgezählt (28,152), im Vollblut und im plättchenreichen Plasma (PRP).

2.2.2 Thrombozytenaggregation

Aus der großen Menge aggregationsauslösender Substanzen haben wir Thrombin ausgewählt, weil es über spezielle Rezeptoren (35,99,103) direkt eine Aktivierung der Thrombozyten auslösen kann (33). Gleichzeitig ist Thrombin ein wichtiger Faktor der plasmatischen Blutgerinnung, bei dessen Bildung die Thrombozyten wesentlich beteiligt sind (15,48).

Geräte und Material:

2 UNIVERSAL AGGREGOMETER (BRAUN MELSUNGEN)
auf PHOTOMETERN 1101 M (EPPENDORF)
ZWEI KANAL SCHREIBER BD 9 (KIPP & ZONEN)
LABOFUGE III (HERAEUS CHRIST)

TEST THROMBIN 30 IU (BEHRING)

ADP (BOEHRINGER MANNHEIM)

1. Gewinnung von plättchenreichem Plasma (PRP) (60): Citratblut (1:10 verdünnt) wurde 20 Minuten lang bei 128 g (ca. 1000 U/min) zentrifugiert und der Überstand (PRP) vorsichtig abpipettiert.
2. Gewinnung von plättchenarmem Plasma (PAP) (152): fünfminütige Zentrifugation von Citratblut bei 500 g.
3. Thrombin-induzierte Aggregation: Zur photometrischen Messung der Aggregation (Methode nach BORN (12,152)) wurde zunächst die Extinktion des plättchenarmen Plasmas registriert und mit 100% Lichtdurchlässigkeit festgesetzt. (Umdrehungsgeschwindigkeit des Magnetrührers: 1000 U/min) Mit 0% Lichtdurchlässigkeit wurde dagegen die Extinktion des plättchenreichen Plasmas definiert. Aggregieren nun die Thrombozyten des plättchenreichen Plasmas, sinken die Aggregate nach unten und die feine Thrombo-

zytensuspension des PRP wird zum klaren PAP. Zur Aggregationsauslösung wurden je 1 ml PRP mit 10 µl Thrombinlösung so induziert, daß Endkonzentrationen von 0,23 IE Thrombin/ml PRP bzw. 0,15 IE/ml entstanden.

Die Transmissionsänderungen wurden kontinuierlich 5 Minuten lang registriert und für jede Minute in Prozent umgerechnet.

4. ADP-induzierte Aggregation

Bei 10 Versuchspersonen wurde im Zusammenhang mit der Bestimmung der Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik auch die Aggregation der Thrombozyten mit 0,2 mg ADP/ml PRP induziert. Die Registrierdauer betrug hier jeweils 30 Minuten.

2.2.3 Bestimmung der Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten

Malonyldialdehyd ist ein Metabolit der Arachidonsäure und ist als Stoffwechselnebenprodukt bei der Synthese von Prostaglandinen (13,31,82) eine leicht zu bestimmende Indikatorsubstanz (135). Die Prostaglandine werden in der Release-Reaction von den Thrombozyten

zur Regelung der Aggregation gebildet (58). Gerade im Zusammenhang mit der Asthmaerkrankung, bei der die Prostaglandine ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, ist daher dieser Funktionstest von besonderer Bedeutung.

Malonyldialdehyd kann fluorimetrisch (87,160) oder photometrisch (23,104) nach dem Verfahren von STUART (144,147,155) bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Verfahren nach STUART (147) entsprechend den Empfehlungen von VOSS,V. und Mitarb. (152,153) modifiziert.

Geräte und Reagentien:

LABOFUGE III (HERAEUS CHRIST)

EPPENDORF - ZENTRIFUGE 5412 (EPPENDORF)

RÜHRSTAB 5434 (EPPENDORF)

Wasserbad (ASSISTENT)

THERMOSTAT 5320 (EPPENDORF)

SPEKTRALPHOTOMETER PM 6 (ZEISS)

ABSAUGPUMPE 4151 (EPPENDORF)

1/15m PHOSPHATPUFFER pH 7,4

TEST THROMBIN 30 IU (BEHRING)

THIOBARBITURSÄURELÖSUNG:

800 mg Thiobarbitursäure

+ 10 ml NaOH 30%

auflösen

+ 50 ml Aqua dest.

pH mit 70%iger Perchlorsäure auf 7,4 einstellen

ad 100 ml Aqua dest.

+ 50 ml 7%ige Perchlorsäure

Die Lösung muß jede Woche frisch angesetzt werden!

Malonyldialdehyd bildet mit Thiobarbitursäure einen stabilen, farbigen Komplex und kann so photometrisch bestimmt werden (111). Die Umrechnung von der gemessenen Extinktion zur Malonyldialdehydkonzentration erfolgte nach der Formel von VOSS, V. (152):

$$C = \frac{\text{Extinktion}}{(\text{Thromboz. im PRP} \cdot 10^{-3}) \cdot 2 \cdot 1{,}37}$$

(C = Konzentration in nMol/10^9 Thrombozyten)

Die Konzentrationen wurden als nMol Malonyldialdehyd (MDA) bezogen auf 10^9 Throm-

Tabelle 3: Bestimmung der Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten (MDA)

Untersuchungsschritt	Spontanwert I	Spontanwert II	Thrombinwert
1.) Gewinnung von plättchenreichem Plasma durch vorsichtiges Zentrifugieren.	500 µl je Probe	500 µl je Probe	500 µl je Probe
2.) Starke Zentrifugation zur Sedimentierung der Thrombozyten	=	=	=
3.) Verwerfung des Überstandes (= PAP) unter Zurücklassung des Plättchenkonglomerates	=	=	=
4.) Resuspendierung der Thrombozyten in Phosphatpuffer mit dem Elektroquirl	in 500 µl Pufferlsg.	in 500 µl Pufferlsg.	in 250 µl Pufferlsg.
5.) Zugabe von Thrombinlösung (20 IE Thrombin/ml Phosphatpuffer)			+ 250 µl Thrombinlsg.
6.) Inkubation im Wasserbad bei 37°C für eine Stunde		=	=
7.) Zugabe von Thiobarbitursäurelösung	+ 500 µl	+ 500 µl	+ 500 µl
8.) Inkubation im Wasserbad bei 95°C für 15 Min.	=	=	=
9.) Starke Zentrifugation für 2 bis 3 Minuten	=	=	=
10.) Abpipettieren des schwach rosa gefärbten Überstandes und Messung der Extinktion im Spektralphotometer bei 532 nm	=	=	=
	=	=	=

bozyten zum Zeitpunkt nach Resuspendierung der Blutplättchen im Phosphatpuffer und anschließender Inkubation mit oder ohne Thrombin angegeben. Auf diese Weise wurde der Einfluß der Aktivierung der Prostaglandinsynthese durch Thrombin gemessen. Die Proben ohne Thrombinzugabe bildeten in diesem Zusammenhang den Ausgangswert einer basalen Prostaglandinproduktion in vitro. Um jedoch eine Selbstaktivierung (auch ohne Thrombinzugabe) in der relativ langen Inkubation (60 Min.) auszuschließen bzw. zu quantifizieren, wurde zusätzlich die spontane Malonyldialdehydproduktion direkt nach der Resuspendierung der Plättchen gemessen (Spontanwert I). Das genaue Laborverfahren ist in Tabelle 3 übersichtlich zusammengestellt. Bei allen Werten wurden jeweils dreifach Bestimmungen durchgeführt und der Mittelwert als Ergebnis angegeben.

2.2.4 Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik (152)

Für die Messung wurden benötigt:

CLOT - TIMER Model 202 A (MECHROLAB)

ADENOSINDIPHOSPHAT (ADP) (BOEHRINGER MANNHEIM)
RUSSELS VIPER VENOM® (= Stypven) (WELLCOME)
1/40m $CaCl_2$

In 2 ml PRP wurde eine Aggregation der Thrombozyten durch ADP ausgelöst (s.o.). Gleichzeitig wurde in Einmalwannen des CLOT-TIMERS 100 µl $CaCl_2$ und 100 µl Stypven (RUSSELS VIPER VENOM®) mit jeweils 100 µl PRP gemischt und die Gerinnungszeit gemessen. Die 100 µl PRP wurden sowohl vor ADP-Zugabe als auch 1,5,10,15,20,25,30 Minuten nach der Aggregationsinduktion entnommen. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

Stypven, das Gift der indischen Kettenviper (Vipera russelii),aktiviert direkt den Faktor X, läßt so das Blut gerinnen und über die Aktivierung des Thrombins auch die Thrombozyten aggregieren. Zur Aktivierung des Faktors X müssen jedoch bei dieser Reaktion Faktor V, Ca^{++} und Plättchenfaktor-3 in ausreichender Menge vorhanden sein. Stehen alle übrigen Faktoren im Überschuß zur Verfügung, hängt die Geschwindigkeit der Reaktion schließlich vom Vorhandensein des Plättchenfaktor-3 ab,

das im Verlauf einer Aggregation der Thrombozyten zunimmt. Es läßt sich also so indirekt eine Verfügbarkeitskinetik des Plättchenfaktor-3 während der Thrombozytenaggregation aufzeigen.

2.2.5 IgE-Bestimmung

Die Bestimmung des Immunglobulin E (117) wurde von Prof. D. K. BARTMANN, Lab.-Abt. KLINIK APRATH, 5603 WÜLFRATH durchgeführt (RIST-Verfahren).

2.2.6 Resistance-Bestimmungen

Gerät: Ganzkörperplethysmograph SIREGNOST PD 40/91 (SIEMENS)

Prinzip: Die Messung des Stromwiderstands der Atemluft (Resistance) (68,124) orientiert sich am BOYLE-MARIOTTEschen Gesetz. Die Resistance ist als Quotient aus intraalveolarem Druck und Strömung definiert:

$$\text{Resistance} = \frac{\text{intraalveolarer Druck}}{\text{Strömung}}$$

Der intraalveolare Druck läßt sich über das BOYLE-MARIOTTEsche Gesetz ($P \cdot V = P' \cdot V'$) berech-

nen, wenn man neben der Temperatur die Volumina (V,V') kennt und konstant hält und die Druckänderung bei In- und Expiration in einem geschlossenen Raum mißt. Gleichzeitig zeichnet ein Pneumotachograph, der in den Ganzkörperplethysmographen eingebaut ist, die Luftströmung auf. Aus der Verschlußdruckkurve und dem Druck-Strömungsdiagramm läßt sich so der bronchiale Strömungswiderstand ablesen (Auswertungstabellen von SIEMENS). Die Meßgröße der Resistance ist cm H_2O/l/sec.

Die Resistance dient als ein äußerst empfindlicher Parameter der Erkennung einer bronchialen Obstruktion und ist damit zur Erfassung des beginnenden Asthmaanfalls sehr geeignet.

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Versuchspersonen zur Normalwertbestimmung

1. unter Ruhebedingungen

   20 ml Citratblut (1:10) sowie 1 bis 2 ml Vollblut in EDTA-Röhrchen wurden für fol-

gende Untersuchungen verwendet:

- Thrombozytenzählung im EDTA-blut, im Citratblut und im plättchenreichen Plasma
- Thrombin-induzierte Aggregation mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP und mit 0,15 IE Thrombin/ml
- Malonyldialdehyd-Bestimmung

Schon bei der Blutabnahme wurde größter Wert auf eine richtige Entnahmetechnik gelegt, um die Thrombozyten nicht vorzeitig zu alterieren (22). Die Blutproben wurden mit Natriumcitrat (s.o.) ungerinnbar gemacht, um so störende Einflüsse von Heparin zu vermeiden (101).

Da die Thrombozytenfunktion bei längerer Lagerungsdauer rasch abnimmt (116,119, 151,152), wurde auch bei allen folgenden Bestimmungen eine möglichst schnelle Verarbeitung der Proben angestrebt. Nach den Empfehlungen von ROPER und Mitarb. (119) und VOSS, V. (152) wurden sämtliche Aggregationen innerhalb einer Stunde nach Blutentnahme durchgeführt, und auch die Bestimmung der Malonyldialdehydproduktion erfolgte sofort nach der jeweiligen Blutentnahme. Die Blutproben

wurden bei Raumtemperatur (vgl. 100) verarbeitet.

2. Belastungstests

Nach einer Blutentnahme (20 ml) unter Ruhebedingungen liefen die Probanden 7 Minuten lang entsprechend den Empfehlungen von MORTON und Mitarb. (93). Weitere Blutabnahmen erfolgten sofort nach Beendigung des Dauerlaufs, sowie 15 und 30 Minuten nach dem Laufen. Bei diesen Probanden wurden jedesmal Thrombozytenzahl, Malonyldialdehydproduktion, Aggregation der Thrombozyten mit Thrombin in zwei unterschiedlichen Konzentrationen (s.o.) und die Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik einschließlich der ADP-Aggregation bestimmt.

2.3.2 Kinder mit Asthmasyndrom

Bei allen Kindern wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

- Thrombozytenzählung im Citratblut und plättchenreichen Plasma (PRP)
- Thrombin-induzierte Aggregationen, ausgelöst

sowohl mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP als auch mit 0,15 IE/ml PRP.

- Malonyldialdehyd-Bestimmung
- IgE-Bestimmung

Die unter 2.3.1 gemachten Angaben über Blutentnahmetechnik, Lagerungs- und Verwendungsdauer und die Temperatur gelten entsprechend.

Versuchsablauf:

1. unter Ruhebedingungen (Ausgangswerte)
   Neben einer Blutentnahme für die Thrombozytenfunktionstests (15ml Citratblut) wurden 5 ml Vollblut für eine IgE-Bestimmung benötigt.
2. bei körperlicher Belastung
   Im Ganzkörperplethysmographen (SIREGNOST PD 40/91) wurde die Resistance in Ruhe gemessen, anschließend erfolgte die Blutentnahme. Nach den Untersuchungen von MORTON und Mitarb. (93) kann Anstrengungsasthma am besten durch einen 6-8 minütigen Dauerlauf ausgelöst werden, der nicht unterbrochen werden sollte. Deswegen wurde als körperliche Belastung kontinuierliches Laufen von 7 Minuten Dauer festgelegt. Da-

nach wurde sofort die Resistance gemessen und wieder Blut für die Thrombozytenfunktionstests abgenommen. Weitere Resistance-Messungen wurden nach 2,4,6,8,10 Minuten durchgeführt. Bei Anzeichen beginnender Obstruktion (Rt-Wert über 4 cm H_2O/l/s gestiegen)(142) wurde der Test mit Sultanol® (2 Hübe) abgebrochen.

3. bei inhalativen Provokationen (142)
   Unter Ruhebedingungen wurde zunächst wieder die Resistance gemessen und Blut abgenommen. Anschließend ließ man die Kinder 5 Minuten lang eine allergenfreie NaCl-Lösung inhalieren. Kam es nach dieser Kontrollinhalation zu keinem deutlichen Resistanceanstieg, konnte die eigentliche Provokation eines Asthmaanfalls durch 5-minütige Inhalation des verdächtigen Allergens beginnen. Durch anschließende Messungen der Resistance in 2-Minuten-Abständen wurde der Verlauf des bronchialen Strömungswiderstands kontrolliert. Sobald der kritische Resistance-Wert (Rt-Wert um mehr als 4 cm H_2O/l/s über dem

höchsten Ausgangswert) erreicht wurde, wurde erneut Blut entnommen und der Versuch mit 2 Hüben Sultanol® abgebrochen.

2.4 Statistische Auswertung *

Bei der statistischen Auswertung (54) wurden folgende Verfahren angewendet:

Korrelationsberechnungen

t-Test

Varianzanalyse

Alle Berechnungen wurden am Computer an der Universität Düsseldorf mit dem BMDP-Programm ausgeführt.

Korrelationen wurden bezüglich Thrombozytenzahl, Aggregation und Malonyldialdehydproduktion einerseits und dem Lebensalter und Geschlecht andererseits berechnet, und zwar getrennt für die erwachsenen Versuchs-

---

* Für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Priv.Doz. Dr. Richter, Inst. für Biomathematik, Dir.: Prof. Dr. Jesdinski, Univ. Düsseldorf.

personen und für die asthmatischen Kinder. Außerdem wurde getestet, ob der IgE-Spiegel bei den Kindern mit der Thrombozytenzahl, Aggregation oder Malonyldialdehydproduktion korreliert. Zur Veranschaulichung wurden die zur Korrelationsberechnung verwendeten Daten mit Regressionsgerade in Form von Punktwolken graphisch dargestellt (PLOT-Programmierung).

Der t-Test kam zur Anwendung bei der Prüfung der Nullhypothese, daß die Differenz zwischen den Werten vor und nach der körperlichen Belastung bzw. der inhalativen Provokation gleich O seien. Die Tests wurden für jede Untersuchungsgruppe getrennt durchgeführt. Ebenso wurde der t-Test verwendet bei dem Vergleich der Auswirkungen körperlicher Belastung bei gesunden Erwachsenen und kranken Kindern.

Die Varianzanalyse wurde zum umfassenden Vergleich der verschiedenen Untersuchungsgruppen durchgeführt. Generell wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) mit O,O5 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Erwachsene Vergleichsgruppe

3.1.1 Ausgangswerte

1. Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl wurde bei den 26 Probanden sowohl im Vollblut (EDTA) als auch im Citratblut bestimmt (Tab.4). Durchschnittlich waren im EDTA-Blut 216.120 ± 72.460 ($\bar{x}$ ± 2s), im Citratblut 209.540 ± 64.960 Thrombozyten. Der geringe Unterschied war nicht signifikant. Im plättchenreichen Plasma fanden sich im Mittel ($\bar{x}$ ± 2s): 371.310 ± 126.520. Die Anreicherung der Thrombozyten im plättchenreichen Plasma ausgehend vom Citratblut betrug 178,2% ± 46,4% ($\bar{x}$ ± 2s). Die Thrombozytenzahl korrelierte bei den erwachsenen Versuchspersonen nicht mit dem Lebensalter. Bezüglich des Geschlechts ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen; im Durchschnitt waren etwa gleich viel Thrombozyten

zyten bei 26 gesunden, erwachsenen Versuchspersonen.

Die Thrombozytenzahl wurde im Blut (EDTA-Blut, Citratblut) und im plättchenreichen Plasma (PRP) gemessen. Die Plättchenaggregation wurde 1 Min., 2 Min., 3 Min., 4 Min. u. 5 Min. nach Zugabe von 0,23 IE/ml bzw. 0,15 IE/ml Thrombin gemessen. Die Malonyldialdehydproduktion (MDA) ist in nMol/10^9 Thromboz. angegeben (S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert).

Nr.	Alter Geschl.	Thrombozytenzahl EDTA	Citrat	PRP	Thrombozytenaggregation mit 0,23 IE/ml 1'	2'	3'	4'	5'	mit 0,15 IE/ml 1'	2'	3'	4'	5'	MDA S I	S II	T
¤ 1	24 J. m.	173000	182000	342000	56,4%	95,3%	96,9%	97,7%	98,9%	46,5%	74,4%	85,8%	88,9%	90,5%	0,412	0,536	1,398
¤ 2	23 J. w.	158000	167000	345000	34,6%	36,0%	45,3%	70,4%	87,4%	21,1%	8,6%	8,1%	8,6%	51,0%	0,521	0,820	1,687
¤ 3	22 J. m.	185000	184000	330000	30,1%	91,1%	96,7%	99,2%	99,6%	32,7%	10,3%	15,4%	31,7%	50,2%	0,499	0,875	1,749
¤ 4	20 J. w.	251000	229000	399000	61,2%	87,3%	92,1%	91,5%	92,1%	53,1%	72,5%	89,3%	88,9%	88,9%	0,555	0,518	1,170
¤ 5	23 J. m.	189000	197000	357000	93,2%	96,2%	97,1%	97,5%	97,7%	45,3%	85,8%	86,7%	86,7%	88,6%	0,396	0,649	1,178
¤ 6	25 J. m.	146000	128000	236000	48,6%	85,1%	90,6%	91,2%	93,9%	28,1%	13,6%	13,6%	23,6%	34,5%	0,463	0,711	1,400
¤ 7	22 J. m.	251000	251000	378000	69,2%	97,8%	97,3%	100,0%	100,0%	20,3%	9,7%	31,6%	40,7%	46,7%	0,432	0,696	1,192
¤ 8	22 J. w.	173000	174000	369000	43,2%	58,4%	60,8%	76,8%	85,6%	11,0%	17,2%	26,3%	29,7%	30,6%	0,368	0,445	1,026
¤ 9	23 J. m.	211000	197000	411000	50,6%	97,6%	100,0%	100,0%	100,0%	10,6%	2,6%	18,6%	23,1%	24,4%	0,324	0,568	1,154
¤ 10	21 J. w.	264000	257000	423000	51,4%	90,5%	90,5%	90,9%	91,4%	29,3%	66,4%	78,3%	81,4%	82,3%	0,315	0,648	1,298
¤ 11	25 J. w.	241000	233000	326000	53,7%	84,4%	86,2%	87,1%	87,6%	29,4%	41,6%	51,2%	52,7%	60,7%	0,331	0,661	0,996
¤ 12	36 J. m.	193000	196000	305000	45,4%	83,0%	83,7%	95,0%	96,5%	26,6%	31,6%	43,2%	48,9%	52,4%	0,376	0,520	0,829
¤ 13	25 J. m.	213000	200000	348000	56,6%	90,6%	90,6%	91,2%	91,8%	50,9%	82,3%	84,4%	84,4%	85,3%	0,294	0,619	1,231
¤ 14	24 J. m.	210000	204000	354000	55,4%	95,7%	100,0%	100,0%	100,0%	48,2%	79,4%	84,7%	87,3%	87,3%	0,302	0,633	1,251
¤ 15	23 J. w.	208000	210000	308000	68,2%	91,3%	95,8%	98,1%	98,6%	35,2%	3,1%	11,2%	19,9%	29,5%	0,340	0,668	1,215
¤ 16	24 J. w.	190000	201000	365000	61,1%	97,1%	98,3%	98,3%	98,3%	49,9%	65,6%	75,5%	76,8%	77,4%	0,233	0,447	0,635
¤ 17	23 J. m.	192000	169000	310000	71,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,8%	85,4%	87,8%	90,3%	92,8%	0,353	0,717	1,207
¤ 18	23 J. m.	248000	248000	415000	57,6%	83,7%	85,4%	85,4%	85,8%	12,4%	31,4%	68,6%	79,6%	81,4%	0,390	0,689	1,306
¤ 19	24 J. m.	243000	225000	483000	59,0%	99,6%	100,0%	100,0%	100,0%	37,8%	81,8%	88,0%	91,8%	94,4%	0,376	0,537	0,937
¤ 20	23 J. w.	213000	204000	300000	56,0%	84,0%	84,8%	87,2%	86,4%	14,9%	0,0%	1,0%	5,4%	11,9%	0,328	0,493	0,904
¤ 21	34 J. m.	269000	256000	483000	48,0%	89,5%	90,7%	93,0%	93,0%	35,9%	33,8%	70,1%	92,0%	92,0%	0,469	0,438	0,846
¤ 22	29 J. m.	243000	258000	432000	74,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	42,8%	17,6%	25,8%	35,3%	64,4%	0,309	0,748	0,921
¤ 23	20 J. w.	238000	216000	316000	45,2%	93,1%	94,1%	94,7%	94,7%	39,1%	20,4%	22,5%	44,5%	77,5%	0,393	0,658	1,484
¤ 24	23 J. m.	266000	243000	418000	39,1%	71,9%	75,7%	82,5%	84,7%	27,5%	18,2%	19,2%	35,2%	61,0%	0,406	0,611	1,367
¤ 25	23 J. m.	197000	183000	402000	77,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	58,5%	73,0%	73,2%	73,9%	74,4%	0,272	0,413	0,713
¤ 26	24 J. m.	254000	236000	499000	60,3%	93,4%	100,0%	100,0%	100,0%	36,6%	39,4%	50,9%	61,2%	63,8%	0,245	0,542	1,247
Mittelwert ($\bar{x}$)		216.120	209.540	371.310	56,42%	88,18%	90,48%	93,37%	94,77%	34,75%	40,99%	50,42%	57,02%	65,15%	0,373	0,610	1,167
Standardabw. (s)		36.230	32.480	63.260	13,84%	14,18%	12,92%	7,88%	5,55%	14,43%	30,86%	31,35%	29,27%	24,34%	0,082	0,118	0,272
Männl. Probanden (N = 17)	$\bar{x}$	216.650	209.240	382.530	58,37%	92,38%	94,39%	96,04%	96,58%	36,50%	45,31%	55,74%	63,21%	69,65%	0,372	0,618	1,172
	s	35.230	36.050	70.500	15,27%	7,77%	7,22%	5,56%	5,06%	14,51%	31,72%	29,63%	26,76%	22,05%	0,073	0,117	0,258
Weibl. Probanden (N = 9)	$\bar{x}$	215.110	210.110	350.110	52,73%	80,23%	83,10%	88,33%	91,34%	31,44%	32,82%	40,38%	45,32%	56,64%	0,376	0,595	1,157
	s	36.390	28.280	92.330	10,43%	19,98%	17,99%	9,42%	5,00%	14,53%	29,15%	33,81%	31,78%	27,45%	0,102	0,126	0,314
Weibl. Probanden mit Antikonzeptiva (N = 3)	$\bar{x}$	214.670	212.670	330,330	56,93%	88,50%	89,77%	90,80%	90,77%	31,40%	35,73%	42,57%	44,97%	50,00%	0,297	0,534	0,845

¤ = Zeichen für die erwachsenen Versuchspersonen

im Vollblut, im plättchenreichen Plasma etwas weniger bei den weiblichen Personen (vgl. Tab.4). (Die Thrombozytenzahlen der drei Probandinnen, die orale Antikonzeptiva verwendet hatten, lagen im 2s-Bereich.)

2. Thrombin-induzierte Aggregation

Bei allen Untersuchungen wurde die Thrombozyten-Aggregation mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP und 0,15 IE Thrombin/ml PRP ausgelöst (Tab.4). Nach 5 Minuten lag die Aggregation bei der höheren Thrombinkonzentration im Durchschnitt bei 94,77% $\pm$ 11,10% ($\bar{x} \pm 2s$), bei der niedrigen Thrombinkonzentration bei 65,15% $\pm$ 48,68%. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, war die Streuung (Standardabweichung) bei der geringen Thrombinzugabe sehr hoch. Bezüglich des Lebensalters ergab sich keine Korrelation (Betrag aller Korrelationskoeffizienten unter 0,5!). Im Vergleich zu den männlichen Versuchspersonen fielen die Werte der Aggregation bei den weiblichen Probanden durchschnittlich niedriger aus (vgl. Tab.4). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. (Die drei weib-

lichen Versuchspersonen mit oralen Antikonzeptiva wiesen ebenfalls niedrige Aggregationswerte auf.)

3. Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten

Bei jedem Probanden wurde die spontane Malonyldialdehydproduktion ohne und mit Inkubation (spontane Werte I bzw II) sowie die Produktion nach Inkubation mit 10 IE Thrombin/ml PRP (Thrombinwerte) gemessen (Tab.4). Im Mittel lag der Spontanwert I bei 0,373 $\pm$ 0,164 ($\bar{x} \pm 2s$), der Spontanwert II bei 0,610 $\pm$ 0,236 und der Thrombinwert bei 1,167 $\pm$ 0,544 (alle Angaben in nMol/10^9 Thrombozyten). Dabei zeigte sich eine signifikante ($P < 0,01$) Erhöhung um durchschnittlich 91,6% der Malonyldialdehydproduktion bei den mit Thrombin induzierten Proben gegenüber dem Spontanwert II. Der Spontanwert I war gegenüber dem Spontanwert II signifikant ($P < 0,01$) um 39,0% im Mittel herabgesetzt. (Ähnliche Verhältnisse waren auch bei den Kindern mit Asthma zu beobachten). Auch bei der Malonyldialdehydproduktion war keine eindeutige Kor-

relation mit dem Alter der Versuchspersonen festzustellen. Die weiblichen Probanden lagen mit ihrer Malonyldialdehydproduktion im Durchschnitt unter der der Männer (vgl. Tab.4). Auch hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant. (Die Thrombinwerte der weiblichen Versuchspersonen, die orale Antikonzeptiva eingenommen hatten, waren unterhalb des Mittelwertes, aber nicht außerhalb des 2s-Bereichs).

3.1.2 Einfluß körperlicher Belastung (Dauerlauf)

1. Thrombozytenzahl im plättchenreichen Plasma
   Bei den jeweiligen Blutentnahmen vor und nach Belastung (7 Min. laufen) ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei den Plättchenzahlen feststellen (vgl. Tab.5, Abb. 5, S. 59).
2. Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation
   Vergleichende Untersuchungen vor und nach körperlicher Belastung zeigten, daß die Aggregation sowohl bei Induktion mit 0,23 IE Thrombin/ml (Abb.1) als auch bei 0,15 IE Thrombin/ml sofort nach dem Laufen gegen-

Tabelle 5: Thrombozytenzahl im plättchenreichen Plasma vor und nach körperlicher Belastung bei 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen, bestimmt vor dem Lauf des Probanden (= vor) sowie sofort nach dem Lauf (= nach) und 15 bzw. 30 Minuten später. Außerdem ist die Plättchenzahl im Citratblut, gemessen vor Belastung, angegeben.

Nr.	Thrombozytenzahl im Citratblut	im plättchenreichen Plasma vor	im plättchenreichen Plasma nach	im Plasma nach 15'	im Plasma nach 30'
¤ 1	182000	342000	360000	329000	348000
¤ 7	251000	378000	389000	360000	356000
¤ 12	196000	305000	316000	339000	319000
¤ 17	169000	310000	329000	312000	325000
¤ 21	256000	483000	504000	523000	511000
¤ 22	258000	432000	428000	436000	419000
¤ 23	216000	316000	328000	307000	313000
¤ 24	243000	418000	397000	395000	378000
¤ 25	183000	402000	379000	387000	388000
¤ 26	236000	499000	473000	467000	483000
Mittelwert ($\bar{x}$)	219000	388500	390300	385500	384000
Standardabw. (s)	34130	70510	62750	71310	68340

¤ = Zeichen für die erwachsenen Versuchspersonen

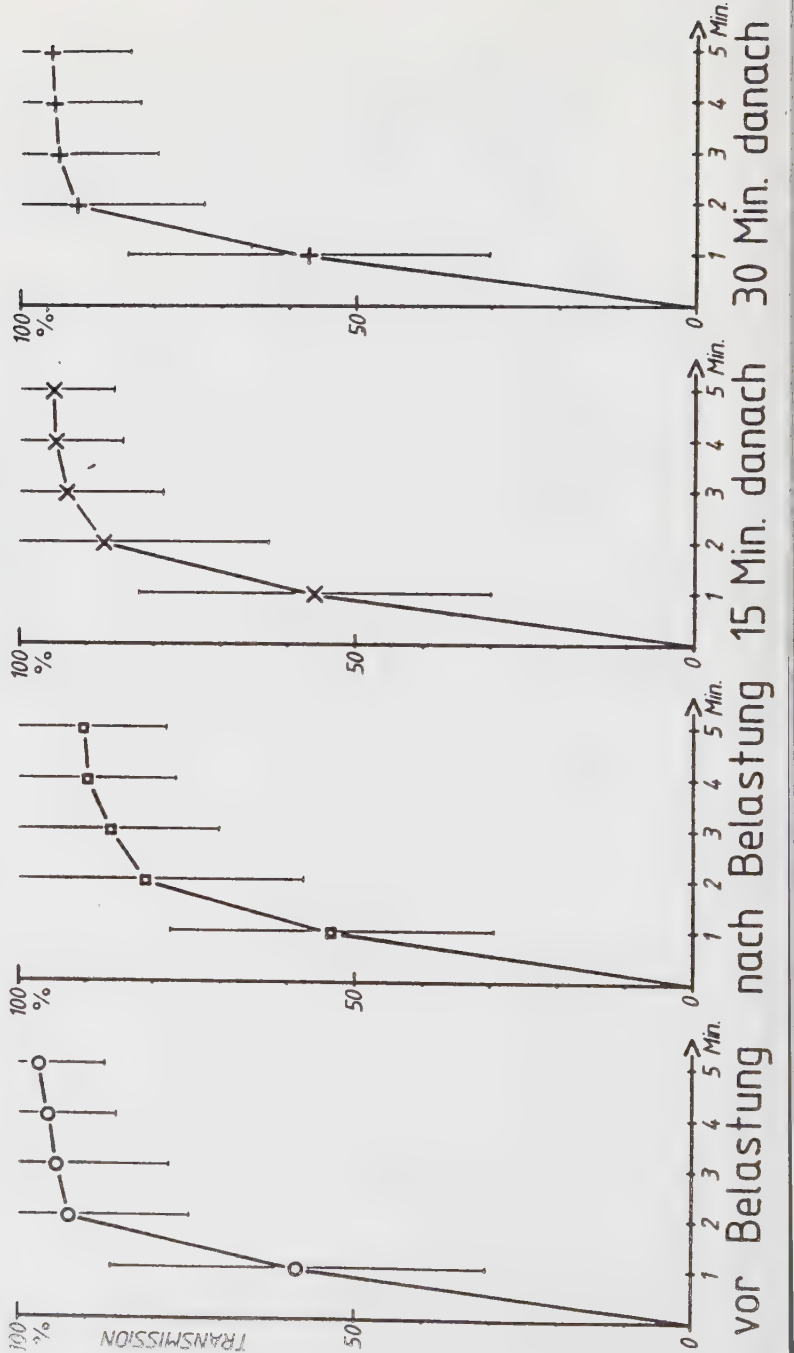


Abb. 1: Einfluß körperlicher Belastung (Dauerlauf) auf die Thrombozyten-aggregation bei gesunden, erwachsenen Versuchspersonen (N=10).

über vorher vermindert war. Erst nach einer halben Stunde erreichten die Aggregationswerte wieder ungefähr das Ausgangsniveau (Tab. 6, Abb. 1). Eine eindeutig signifikante Abnahme der Thrombozytenaggregation sofort im Anschluß an den Dauerlauf ließ sich allerdings nicht nachweisen (Aggr. bei 0,23 IE/ml: $p \approx 0{,}06$). Die mit 0,15 IE Thrombin/ml ausgelöste Aggregation war auch bei dieser Untersuchungsgruppe durch eine große Streuung der Einzelwerte gekennzeichnet.

Durchschnittlich fielen die Werte, die 5 Minuten nach Thrombinzugabe gemessen wurden, bei 0,23 IE Thrombin/ml von 96,78% auf 90,59% und bei der niedrigeren Thrombinkonzentration von 71,55% auf 64,91% (vgl.Tab.6).

3. ADP-induzierte Aggregation

Bei der durch ADP ausgelösten Aggregation waren die Werte sofort nach dem Laufen im Durchschnitt gegenüber denen in Ruhe nur geringfügig niedriger. Sie fielen nach 8 Minuten Registrierdauer von 71,7% vor auf 67,9% nach körperlicher Belastung. Diese

Tabelle 6: Thrombin-induzierte Aggregationen bei 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen, gemessen jeweils vor, sofort nach, 15 Min. nach und 30 Min. nach körperlicher Belastung. Die Registrierdauer betrug jedesmal 5 Minuten.

- Induktion der Aggregation mit 0,23 IE/ml Thrombin

Nr.	I Aggregation vor dem Lauf: Registrierzeit 1'	2'	3'	4'	5'	II Aggregation nach dem Lauf: Registrierzeit 1'	2'	3'	4'	5'	III Aggregation 15 Min. danach: Registrierzeit 1'	2'	3'	4'	5'	IV Aggregation 30 Min. danach: Registrierzeit 1'	2'	3'	4'	5'
□ 1	56,4%	95,3%	96,9%	97,7%	98,9%	54,0%	84,9%	98,0%	98,9%	99,4%	49,2%	61,4%	83,7%	91,0%	92,2%	55,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0
□ 7	69,2%	97,8%	97,3%	100,0%	100,0%	62,8%	94,7%	95,3%	95,5%	96,2%	64,0%	96,8%	100,0%	100,0%	100,0%	69,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
□ 12	45,4%	83,0%	93,7%	95,0%	96,5%	40,0%	77,4%	89,3%	90,8%	91,9%	45,1%	87,6%	94,0%	94,0%	94,0%	42,0%	85,9%	90,6%	91,3%	92,1
□ 17	73,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	60,6%	78,7%	79,7%	83,1%	83,5%	73,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
□ 21	4 ,5%	89,8%	96,7%	92,0%	92,0%	46,2%	66,0%	82,0%	88,1%	90,7%	48,7%	87,6%	92,5%	94,5%	95,2%	47,8%	85,9%	90,2%	92,3%	93,2%
□ 22	74,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	55,1%	89,4%	90,0%	90,9%	90,9%	67,5%	87,0%	90,5%	92,5%	94,5%	65,7%	96,6%	96,6%	97,3%	98,0%
□ 23	45,2%	93,1%	94,1%	94,7%	94,7%	45,5%	93,5%	94,0%	97,7%	98,1%	47,0%	95,8%	96,9%	97,5%	97,5%	48,4%	94,1%	97,2%	97,8%	97,8%
□ 24	39,1%	71,9%	75,7%	82,5%	84,7%	36,6%	60,3%	73,5%	82,4%	86,3%	36,1%	70,1%	78,2%	83,8%	84,3%	34,9%	66,8%	75,3%	79,0%	80,1%
□ 25	77,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,7%	77,6%	79,2%	79,8%	79,8%	73,8%	94,5%	95,6%	95,6%	96,7%	72,1%	93,7%	94,5%	95,7%	96,1%
□ 26	60,3%	93,4%	100,0%	100,0%	100,0%	53,3%	77,2%	84,7%	88,4%	89,1%	58,4%	92,8%	97,9%	97,9%	98,2%	57,9%	89,3%	93,8%	96,4%	96,1%
$\bar{x}$	58,64%	92,40%	93,84%	96,29%	96,78%	53,58%	81,17%	86,61%	89,56%	90,59%	56,37%	87,36%	92,93%	94,68%	95,26%	56,99%	91,55%	93,82%	95,04%	95,45%
s	13,83%	9,00%	8,27%	5,54%	4,96%	12,07%	11,78%	7,94%	6,53%	6,28%	13,05%	12,35%	7,13%	4,86%	4,62%	13,56%	9,59%	7,46%	6,42%	6,05%

- Induktion der Aggregation mit 0,15 IE/ml Thrombin

	1'	2'	3'	4'	5'	1'	2'	3'	4'	5'	1'	2'	3'	4'	5'	1'	2'	3'	4'	5'
□ 1	46,5%	74,4%	85,8%	88,9%	90,5%	45,9%	73,3%	83,1%	86,4%	89,8%	44,4%	19,2%	54,9%	81,3%	87,0%	47,0%	69,5%	82,9%	90,4%	91,3
□ 7	20,3%	9,7%	31,6%	40,7%	46,7%	20,4%	8,9%	30,1%	39,6%	44,5%	19,2%	10,4%	13,7%	26,1%	46,2%	22,5%	11,3%	33,3%	41,6%	48,5%
□ 12	26,6%	31,6%	43,2%	48,9%	52,4%	25,9%	34,2%	40,0%	46,2%	51,9%	27,4%	30,8%	39,2%	47,5%	49,2%	26,9%	30,0%	36,8%	49,2%	50,8%
□ 17	59,6%	85,4%	87,8%	90,3%	92,8%	52,0%	33,5%	49,7%	52,4%	54,3%	55,6%	78,3%	80,2%	85,6%	89,7%	58,7%	82,4%	86,9%	90,4%	92,0%
□ 21	33,9%	33,8%	70,1%	92,0%	92,0%	20,3%	12,8%	52,9%	74,9%	83,5%	24,2%	11,5%	36,1%	80,6%	90,7%	30,1%	34,6%	75,3%	87,0%	88,7%
□ 22	42,6%	17,6%	25,8%	35,3%	64,4%	41,4%	2,6%	37,7%	47,4%	64,4%	39,7%	15,0%	25,7%	39,7%	61,7%	42,3%	16,0%	21,6%	37,9%	61,4%
□ 23	39,1%	20,4%	22,5%	44,5%	77,5%	37,1%	13,3%	26,1%	50,4%	79,7%	38,6%	18,3%	22,0%	43,8%	71,4%	42,5%	31,5%	37,1%	72,0%	80,1
□ 24	27,8%	18,2%	19,2%	35,2%	61,0%	26,1%	17,9%	20,9%	38,8%	65,3%	28,8%	20,4%	18,0%	47,9%	64,2%	26,7%	19,1%	18,5%	50,4%	62,5%
□ 25	58,5%	73,0%	73,2%	73,9%	74,4%	46,5%	45,4%	49,2%	50,4%	51,5%	54,6%	61,9%	61,9%	55,8%	59,3%	57,5%	70,9%	72,4%	76,7%	78,2%
□ 26	36,6%	39,4%	50,9%	61,2%	63,8%	35,8%	38,1%	52,4%	60,9%	64,2%	38,2%	40,1%	59,1%	62,8%	65,9%	35,3%	39,9%	56,2%	60,6%	64,0%
$\bar{x}$	39,36%	40,35%	51,01%	61,09%	71,55%	35,14%	28,20%	44,21%	54,74%	64,91%	37,07%	30,59%	41,08%	57,51%	68,73%	39,55%	40,52%	52,10%	62,64%	71,96%
s	13,05%	27,32%	26,50%	23,38%	16,60%	11,44%	21,78%	17,77%	15,28%	15,14%	12,30%	22,97%	22,09%	20,02%	15,75%	12,50%	25,07%	25,82%	22,80%	16,59%

□ = Zeichen für erwachsene Versuchspersonen $\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Differenz war nicht signifikant. Auch bei den folgenden Blutproben 15 und 30 Minuten nach dem Belastungstest zeigten die Meßwerte keine signifikanten Abweichungen von den Ausgangswerten (vgl. Tab. 7).

4. Plättchenfaktor-3-Verfügbarkeitskinetik
Die gemessenen Gerinnungszeiten vor dem Dauerlauf sind hier im Durchschnitt (allerdings nicht signifikant) etwas länger als danach (Tab. 7).

Eine einheitliche Tendenz im Zusammenhang mit der körperlichen Belastung ist nicht zu erkennen. Auch bei der Auswertung des Verhältnisses 5-Minuten-Wert zu der Gerinnungszeit nach 30 Minuten Registrierzeit lassen sich keine Beziehungen zwischen den Blutproben vor und nach dem Laufen herstellen. Die Werte bewegen sich uneinheitlich auf einem Niveau.

5. Malonyldialdehydproduktion
Anders verhielt es sich mit der Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten (Abb.2, Tab. 8). Hier stieg die mit Thrombin stimulierte MDA-Produktion sofort nach dem

Tabelle 7: ADP-induzierte Aggregationen und Plättchenfaktor 3 - Verfügbarkeitskinetik (PF-3) bei 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen,
gemessen jeweils vor, sofort nach, 15 Min. nach und 30 Min. nach körperlicher Belastung.
Die Registrierdauer der ADP-induzierten Aggregation betrug 8 Minuten (Messwerte in %).
Die Zeitpunkte zur Bestimmung der Stypven - Zeit (= PF-3 - Verfügbarkeitskinetik) waren vor ADP Zugabe (O') sowie nach 1 Min., 5 Min., 10 Min., 15 Min., 20 Min., 25 Min. und 30 Min.

- ADP-induzierte Aggregation

	I Aggregation mit ADP vor Belastung:								II Aggregation sofort nach Belastung:							
Nr.	Registrierdauer								Registrierdauer							
	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'
▫ 1	55,3	64,4	69,7	71,3	72,6	77,7	77,7	77,7	44,2	62,8	67,2	69,3	71,0	71,6	71,9	69,8
▫ 7	52,2	65,7	68,9	69,4	70,3	70,8	70,8	70,8	49,4	60,5	66,2	67,8	68,4	68,4	68,8	68,8
▫ 12	63,9	71,8	74,3	75,0	75,7	76,1	76,4	76,8	64,2	70,4	73,5	75,4	76,3	77,1	77,5	77,9
▫ 17	50,7	64,0	70,0	74,7	75,1	78,3	79,3	78,7	51,0	66,0	70,9	75,2	75,5	77,3	80,3	78,4
▫ 21	28,2	42,3	49,8	49,8	50,2	50,2	50,2	50,2	31,4	40,0	41,8	43,2	44,3	44,8	45,4	45,9
▫ 22	49,9	50,7	51,3	56,3	57,8	59,2	56,7	56,9	65,1	73,1	75,8	76,3	76,6	76,9	77,9	77,9
▫ 23	54,7	65,3	69,7	71,1	72,2	74,0	73,7	73,7	42,1	47,6	48,1	47,2	47,0	44,2	45,5	47,0
▫ 24	46,0	59,5	67,0	69,5	71,8	75,5	76,0	74,6	37,9	61,6	66,2	67,7	68,2	69,2	70,2	65,7
▫ 25	66,0	81,8	85,5	86,5	86,8	88,1	88,1	88,1	72,3	85,2	86,7	89,3	89,9	88,2	84,0	82,2
▫ 26	49,3	59,0	62,5	66,8	67,9	68,8	68,8	69,4	45,4	57,6	60,3	62,4	63,6	64,9	65,2	65,7
$\bar{x}$	51,9	62,5	67,2	69,0	69,8	71,9	71,8	71,7	50,3	62,5	65,7	67,4	67,8	68,3	68,7	67,9
s	11,0	10,8	10,7	10,1	9,5	10,6	11,1	11,0	13,1	12,7	13,1	13,8	14,3	14,1	13,5	12,7

	III Aggregation 15 Min. nach Belastung:								IV Aggregation 30 Min. nach Belastung:							
	Registrierdauer								Registrierdauer							
	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'
	58,3	71,1	75,3	77,8	78,9	80,0	80,8	80,8	71,0	83,7	86,4	88,0	87,7	88,5	86,3	84,9
	36,9	61,7	65,9	68,2	68,7	69,2	69,8	70,3	50,4	64,0	67,1	68,4	69,0	69,6	69,9	69,9
	68,6	75,6	76,9	78,1	78,4	78,4	78,7	78,7	67,4	74,9	76,7	77,7	78,4	78,8	78,8	78,8
	38,5	64,6	74,4	77,4	78,9	82,1	82,8	82,8	78,6	84,5	86,3	88,1	89,0	89,3	88,1	83,3
	41,7	50,9	51,6	52,2	52,8	53,4	54,0	54,3	32,9	47,4	48,0	48,4	48,9	49,3	49,3	49,3
	55,6	66,2	68,4	68,1	67,9	68,1	68,4	68,9	53,1	68,1	65,7	63,3	63,9	64,0	64,6	64,9
	60,5	69,5	73,1	76,0	76,8	77,1	77,0	77,0	56,1	64,4	72,4	69,0	69,8	69,8	68,3	68,3
	48,5	61,9	69,1	72,7	73,9	75,3	74,7	75,8	62,6	71,0	73,6	75,3	77,6	82,2	82,5	81,6
	64,4	75,8	79,9	78,9	81,2	81,0	80,0	80,0	65,6	73,1	77,5	78,8	79,4	80,6	81,9	81,3
	50,2	54,1	57,1	57,9	62,0	63,1	63,7	64,3	49,8	58,2	65,4	68,3	69,7	71,1	72,0	72,9
	52,3	65,1	69,2	70,8	72,0	72,8	73,0	73,3	58,8	68,9	71,9	72,5	73,3	74,3	74,2	73,5
	11,0	8,3	9,0	9,2	9,1	9,2	9,0	8,9	13,1	11,3	11,3	11,9	11,8	12,2	11,8	11,0

- Plättchenfaktor 3 - Verfügbarkeitskinetik (Stypven - Zeit) (Messwerte in: Sekunden Gerinnungszeit)

	I PF-3 Verfügbarkeit vor Belastung:								II PF-3 Verfügbarkeit nach Belastung:							
Nr.	Registrierzeitpunkt								Registrierzeitpunkt							
	0'	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	0'	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
▫ 1	39,5	23,9	14,4	11,5	9,7	9,1	8,7	8,3	31,2	15,0	10,8	9,8	8,4	7,8	7,4	7,2
▫ 7	40,2	25,8	19,2	12,9	10,7	9,9	9,2	8,9	41,5	27,9	19,9	12,4	10,0	9,2	8,8	8,6
▫ 12	50,9	36,0	22,1	15,8	13,1	12,5	12,3	12,3	48,7	33,9	21,4	15,6	12,8	12,1	11,4	10,8
▫ 17	40,9	52,7	31,3	24,5	18,5	16,8	16,3	15,8	27,5	37,6	14,5	12,7	11,0	9,6	9,6	9,6
▫ 21	31,4	23,2	16,4	13,1	12,8	12,4	12,0	11,5	30,7	23,4	16,8	14,6	13,9	13,2	12,0	11,2
▫ 22	29,1	39,0	15,0	14,2	13,8	13,0	11,6	10,2	31,3	42,0	15,0	12,9	12,0	11,4	10,6	9,8
▫ 23	38,4	22,3	13,3	12,0	10,3	9,8	9,6	9,4	41,7	38,9	25,8	22,8	18,0	16,2	16,0	15,8
▫ 24	33,1	31,8	14,4	13,9	12,0	11,7	11,0	10,4	23,5	19,9	15,6	13,8	12,7	11,9	10,9	10,1
▫ 25	54,6	34,9	20,4	15,0	13,2	12,1	11,3	10,8	42,6	22,2	15,7	13,4	12,6	11,9	10,7	10,0
▫ 26	57,1	36,3	21,1	17,4	16,7	15,8	15,4	15,0	32,4	27,4	12,9	9,9	9,2	8,5	8,3	7,9
$\bar{x}$	41,5	32,6	18,8	15,0	13,1	12,3	11,7	11,3	35,1	28,8	16,8	13,8	12,1	11,2	10,6	10,1
s	9,7	9,4	5,4	3,8	2,8	2,5	2,5	2,5	8,0	9,0	4,4	3,7	2,7	2,5	2,4	2,4

	III PF-3 Verfügbarkeit 15 Min. danach:								IV PF-3 Verfügbarkeit 30 Min. danach:							
	Registrierzeitpunkt								Registrierzeitpunkt							
	0'	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	0'	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
	43,2	36,1	12,0	10,6	9,0	8,6	8,0	7,6	70,9	39,7	10,9	10,2	8,6	8,2	7,9	7,6
	33,8	24,3	17,4	11,3	8,9	8,7	8,4	8,0	37,4	26,0	18,3	14,0	12,2	10,0	8,5	8,3
	41,3	29,8	21,7	16,2	13,3	12,3	11,9	11,5	46,9	31,6	22,8	15,4	12,3	12,0	11,8	11,6
	57,7	30,0	15,1	12,7	10,9	10,2	10,2	10,2	41,9	18,7	13,3	11,5	10,8	10,8	10,8	10,8
	25,3	19,7	15,4	13,8	13,7	12,9	12,6	12,2	36,1	25,8	17,0	14,9	14,2	13,5	12,8	12,1
	39,2	38,9	18,7	13,4	12,1	11,2	10,2	9,6	39,9	37,4	19,8	17,8	14,2	13,2	11,7	10,4
	38,6	16,6	12,0	10,8	10,0	9,7	9,4	9,0	41,2	26,9	15,6	12,6	12,0	10,8	10,6	10,2
	37,9	30,6	16,3	13,2	12,1	11,7	11,0	10,3	31,8	33,2	20,5	14,4	13,2	12,4	11,4	10,6
	54,7	21,8	12,0	11,4	10,2	9,8	9,5	9,2	54,0	17,4	12,7	11,9	10,9	9,7	9,3	9,0
	46,9	33,7	14,6	12,0	11,2	10,7	10,4	10,4	50,0	32,9	13,4	10,4	10,2	10,0	9,7	9,6
	41,9	28,2	15,5	12,5	11,1	10,6	10,2	9,8	45,0	29,0	16,4	13,3	11,9	11,1	10,5	10,0
	9,5	7,3	3,2	1,7	1,7	1,5	1,4	1,4	11,3	7,4	3,9	2,4	1,8	1,7	1,6	1,4

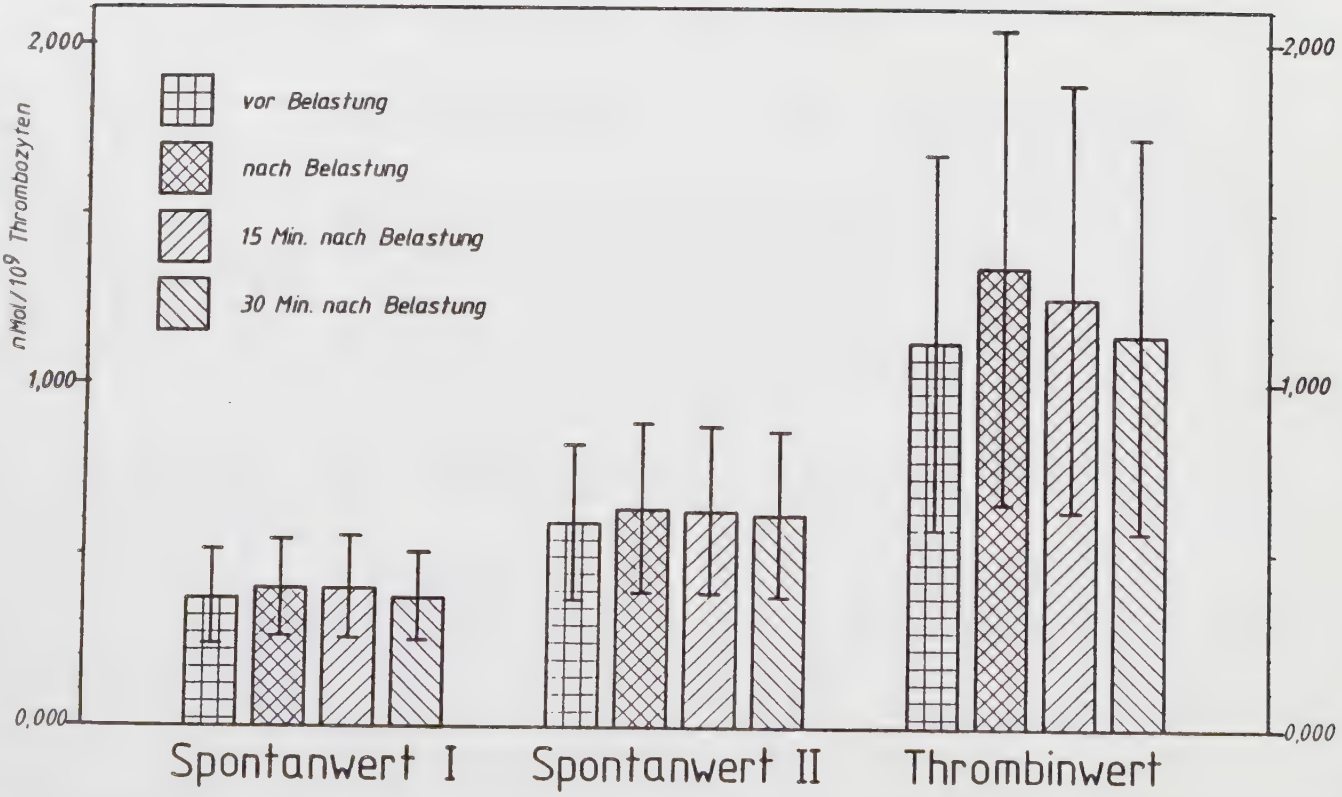
Tabelle 8: Malonyldialdehydproduktion (MDA) bei 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen, gemessen vor körperlicher Belastung sowie sofort danach, 15 Min. und 30 Min. später. (S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombin induzierter Wert; alle Angaben in nMol/10^9 Thromboz.)

	I MDA vor Belastung:			II MDA sofort nach Belastung		
Nr.	S I	S II	T	S I	S II	T
¤ 1	0,412	0,536	1,398	0,439	0,548	1,574
¤ 7	0,432	0,696	1,192	0,458	0,724	1,636
¤ 12	0,376	0,520	0,829	0,390	0,508	0,890
¤ 17	0,353	0,717	1,207	0,388	0,800	1,686
¤ 21	0,469	0,438	0,846	0,499	0,499	1,357
¤ 22	0,309	0,748	0,921	0,320	0,728	0,918
¤ 23	0,393	0,658	1,484	0,423	0,801	1,653
¤ 24	0,406	0,611	1,367	0,469	0,630	1,526
¤ 25	0,272	0,413	0,713	0,307	0,472	0,781
¤ 26	0,245	0,542	1,247	0,286	0,602	1,397
Mittelwert	0,367	0,588	1,120	0,398	0,631	1,341
Standard-abweichung	0,072	0,116	0,272	0,073	0,125	0,348

	III MDA 15 Min. nach Belastung			IV MDA 30 Min. nach Belastung		
Nr.	S I	S II	T	S I	S II	T
¤ 1	0,415	0,588	1,558	0,396	0,550	1,392
¤ 7	0,484	0,718	1,503	0,436	0,713	1,128
¤ 12	0,450	0,535	0,841	0,366	0,511	0,855
¤ 17	0,363	0,761	1,404	0,393	0,737	1,253
¤ 21	0,481	0,461	0,977	0,429	0,486	0,779
¤ 22	0,344	0,770	1,130	0,344	0,775	1,049
¤ 23	0,398	0,737	1,690	0,408	0,683	1,569
¤ 24	0,481	0,652	1,418	0,408	0,649	1,395
¤ 25	0,288	0,434	0,776	0,268	0,395	0,708
¤ 26	0,282	0,590	1,227	0,242	0,578	1,255
Mittelwert	0,399	0,625	1,252	0,369	0,608	1,138
Standard-abweichung	0,077	0,123	0,314	0,066	0,123	0,288

¤ = Zeichen für erwachsene Versuchspersonen

Abb. 2: Einfluß körperlicher Belastung (Dauerlauf) auf die Prostaglandinsynthese (Produktion von Malonyldialdehyd) der Thrombozyten von gesunden, erwachsenen Versuchspersonen (N=10).



Thrombinwert nach Belastung signifikant höher als vor Belastung ($p < 0,01$)

Laufen signifikant an ($p < 0,01$). Der Thrombinwert nach dem Belastungstest war mit 1,341 nMol/10^9 Thrombozyten im Durchschnitt 20,2% ($\pm$ 18,9%) höher als der Wert vorher: 1,120 nMol/10^9 Thrombozyten. Die spontane Produktion änderte sich indessen nur unwesentlich (vgl. Abb. 2). Im Verlauf der ersten halben Stunde nach dem Laufen sank der Thrombinwert dann wieder auf den Ausgangswert unter Ruhebedingungen.

3.2 Kinder mit Asthma

3.2.1 Untersuchungen unter Ruhebedingungen

1. Immunglobulin E (IgE)

   Bei allen untersuchten Kindern wurde das IgE bestimmt. Der IgE-Spiegel lag mit durchschnittlich 407 E/ml ($\pm$ 340 E/ml) deutlich über der Norm. (Normalwerte (26, 159) für die verschiedenen Altersgruppen vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Normalwerte für die verschiedenen Altersstufen mit den oberen Grenzwerten des Immunglobulin E - Spiegels im Vollblut (vgl. DUTAU u. Mitarb. (26)).

Alter	Mittel	obere Grenze	
4 - 7 J.	13	79	E/ml
7 - 10 J.	24	208	E/ml
10 - 14 J.	20	106	E/ml

Von den 35 untersuchten Kindern lag der IgE-Spiegel bei nur 8 Kindern im Normbereich. Bei 5 Kindern wurde das IgE mit 1000 E/ml und mehr bestimmt.

2. Thrombozytenzahl

Die Thrombozyten wurden im Citratblut und im plättchenreichen Plasma gezählt (Tab. 10). Durchschnittlich waren im Citratblut 215.030 ± 68.440 ($\bar{x} \pm 2s$) und im plättchenreichen Plasma 382.170 ± 125.160 ($\bar{x} \pm 2s$) Thrombozyten. Die Anreicherung der Thrombozyten betrug dabei 179,6% ± 56,8% ($\bar{x} \pm 2s$). Eine Korrelation der Thrombozytenzahl mit der Höhe des IgE - Spiegels war nicht zu beobachten (Korrelationskoeffizient = 0,25 bzw. 0,48), lediglich die Plättchenzahl im plättchen-

Tabelle 10: Thrombozytenzahl im Citratblut und plättchenreichen Plasma (PRP) und Immunglobulin E - Spiegel (IgE) bei den 35 untersuchten Kindern. (IgE in E/ml, erhöhte Werte: +) Zum Vergleich sind die Durchschnittswerte bei den erwachsenen Versuchspersonen angegeben.

Nr.	Alter	Geschl.	I g E		Citratblut	P R P
1	11;03 J.	m.	289	+	193000	295000
2	9;04 J.	w.	830	+	243000	429000
3	8;07 J.	w.	1000	+	206000	343000
4	13;08 J.	m.	315	+	218000	462000
5	14;05 J.	m.	172	+	225000	336000
6	11;09 J.	m.	1000	+	264000	401000
7	8;04 J.	m.	641	+	257000	436000
8	13;03 J.	m.	504	+	196000	350000
9	9;09 J.	m.	658	+	197000	509000
10	13;03 J.	m.	294	+	213000	363000
11	11;00 J.	m.	24		152000	306000
12	15;00 J.	m.	526	+	233000	401000
13	15;01 J.	m.	108	+	225000	358000
14	14;02 J.	m.	193	+	167000	284000
15	9;09 J.	m.	388	+	201000	317000
16	12;00 J.	m.	190	+	247000	397000
17	9;06 J.	w.	666	+	306000	560000
18	12;04 J.	m.	1000	+	278000	481000
19	9;10 J.	m.	1000	+	223000	405000
20	12;01 J.	m.	260	+	206000	341000
21	8;04 J.	m.	38		258000	411000
22	13;09 J.	w.	28		205000	328000
23	9;08 J.	w.	41		227000	407000
24	9;03 J.	w.	24		226000	348000
25	12;10 J.	w.	280	+	169000	279000
26	14;00 J.	m.	198	+	190000	364000
27	17;06 J.	m.	353	+	189000	398000
28	9;07 J.	m.	75		186000	320000
29	8;08 J.	m.	104		205000	362000
30	8;08 J.	m.	346	+	211000	384000
31	7;02 J.	m.	1		253000	403000
32	12;11 J.	w.	134	+	230000	391000
33	8;04 J.	w.	1000	+	188000	373000
34	12;03 J.	m.	731	+	175000	372000
35	11;04 J.	w.	815	+	164000	462000
Mittelwert ($\bar{x}$; N=35)					215.030	382.170
Standardabweichung (s)					34.220	62.580
IgE-Spiegel normal(N=8):			$\bar{x}$		214.000	360.630
			s		34.970	41.990
IgE-Spiegel erhöht(N=27):			$\bar{x}$		215.330	388.560
			s		34.660	66.790
Mittelwerte und Standardabweichungen bei den 26 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen:			$\bar{x}$		209.540	371.310
			s		32.480	63.260

reichen Plasma war (nicht signifikant!) im Mittel etwas größer bei Kindern mit erhöhtem IgE-Spiegel (vgl. Tab. 10). Im Vergleich der Thrombozytenzahl zwischen männlichen und weiblichen Kindern gab es keine signifikanten Unterschiede. Mittelwerte und Standardabweichungen waren fast identisch. Das gleiche gilt bei einer Gegenüberstellung der Thrombozytenzahl von den Kindern und der erwachsenen Vergleichsgruppe. Wie bei den Erwachsenen ließ sich auch bei den asthmatischen Kindern keine Korrelation der Werte zum Lebensalter aufzeigen (r zwischen - 0,18 und + 0,31).

3. Thrombin-induzierte Aggregation

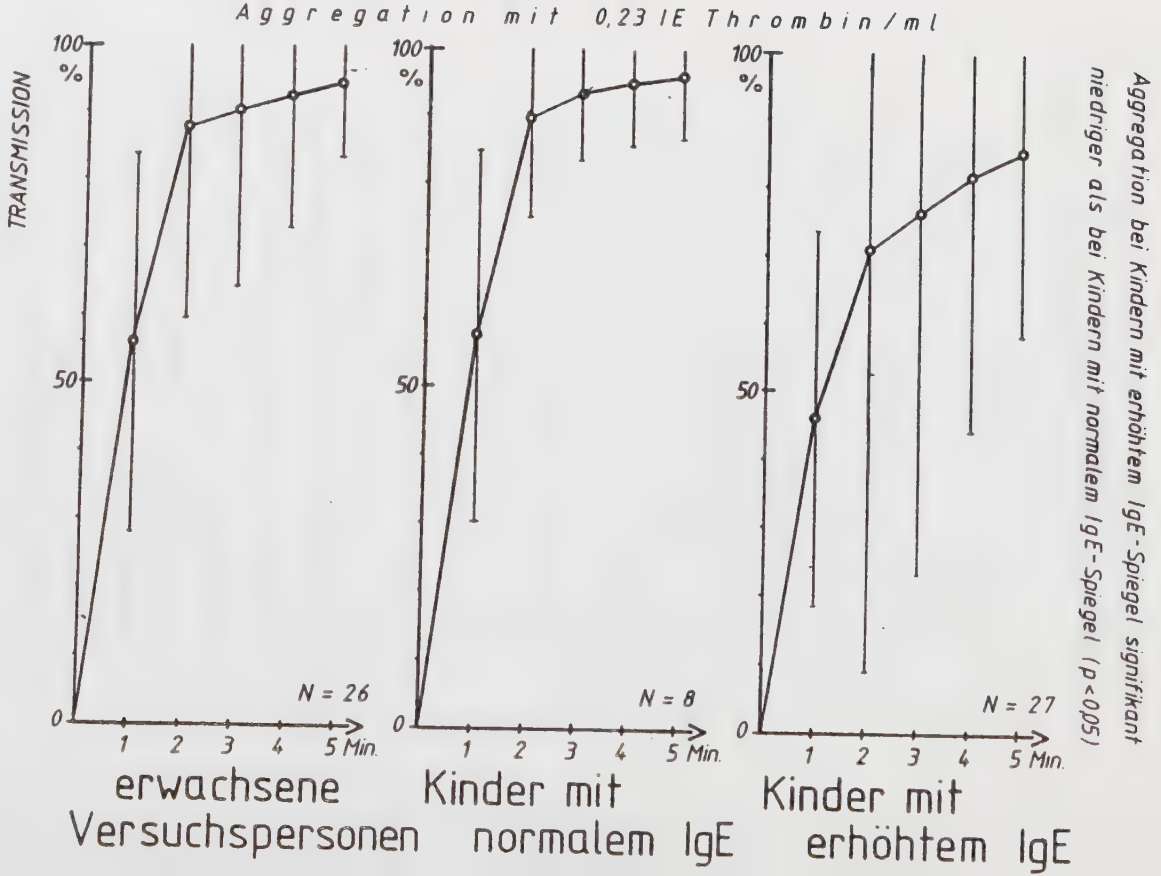
Wie bei den erwachsenen Versuchspersonen wurde bei allen 35 untersuchten Kindern die Aggregation mit zwei unterschiedlichen Thrombinkonzentrationen ausgelöst (0,23 u. 0,15 IE/ml). Nach 5 Minuten Registrierdauer lagen die Werte im Durchschnitt bei 87,7% ± 26,0% ($\bar{x} \pm 2s$) für die Aggregation mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP, für die Aggregation mit der niedrigeren Konzentra-

tion bei 45,28% ± 67,8% (x ± 2s) (Tab. 11).

Für alle Werte wurden die Korrelationskoeffizienten bezüglich des IgE-Spiegels berechnet. Die Beträge lagen zwischen O,4 und O,8.

Eine Einteilung der Asthmakinder in solche mit normalem IgE (N = 8) und solche mit erhöhtem Immunglobulin E - Spiegel (N = 27) zeigt Abbildung 3 für die Aggregation mit O,23 IE Thrombin/ml. Die Aggregation mit der hohen Thrombinkonzentration war bei den Kindern mit dem erhöhten IgE-Spiegel signifikant vermindert ($p<O,O5$). Beim Vergleich mit der erwachsenen Vergleichsgruppe konnte außerdem beobachtet werden, daß die Aggragation bei den Kindern mit normalem IgE-Spiegel im Durchschnitt der Aggregation der gesunden Erwachsenen entsprach (vgl. Tab. 11). Diese Ergebnisse konnten jedoch bei der Aggregation mit der niedrigeren Thrombinkonzentration vielleicht aufgrund der sehr hohen Streubreite der Einzelwerte nicht gefunden werden. Zwar war auch hier eine im Durch-

Abb. 3: Thrombozytenaggregation in Zusammenhang mit der Konzentration von Immunglobulin E im Blut.



Aggregation bei Kindern mit erhöhtem IgE-Spiegel signifikant niedriger als bei Kindern mit normalem IgE-Spiegel ($p < 0{,}05$)

Tabelle 11: Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation und Immunglobulin E - Spiegel bei den 35 untersuchten Kindern. Die Registrierdauer bei der Aggregation betrug jeweils 5 Minuten. Der IgE-Spiegel ist in E/ml angegeben, erhöhte Werte mit + gekennzeichnet. Zum Vergleich sind die Durchschnittswerte bei den erwachsenen Versuchspersonen angegeben.

				Aggregation mit 0,23 IE/ml Thrombin Registrierdauer					Aggregation mit 0,15 IE/ml Thrombin Registrierdauer				
Nr.	Alter	Geschl.	IgE	1'	2'	3'	4'	5'	1'	2'	3'	3'	4'
1	11;03 J.	m.	289 +	41,3%	89,7%	91,3%	91,3%	91,3%	47,0%	90,2%	90,9%	90,9%	90,9%
2	9;04 J.	w.	830 +	68,0%	96,4%	96,4%	96,4%	96,4%	56,0%	54,0%	53,3%	58,7%	62,0%
3	8;07 J.	w.	1000 +	36,5%	72,6%	72,6%	73,0%	73,0%	38,8%	4,5%	3,0%	3,7%	13,4%
4	13;08 J.	m.	315 +	60,7%	85,0%	89,5%	90,0%	90,8%	20,6%	1,5%	2,9%	5,9%	14,7%
5	14;05 J.	m.	172 +	39,2%	90,8%	90,6%	93,6%	94,8%	21,7%	3,9%	4,2%	5,2%	6,7%
6	11;09 J.	m.	1000 +	53,7%	65,6%	66,5%	67,5%	66,5%	43,6%	28,2%	35,7%	49,8%	58,7%
7	8;04 J.	m.	641 +	22,7%	4,6%	14,6%	35,6%	57,4%	13,5%	0,0%	0,0%	0,5%	5,9%
8	13;03 J.	m.	504 +	60,1%	90,7%	91,8%	93,4%	95,6%	42,9%	9,8%	6,1%	21,5%	27,0%
9	9;09 J.	m.	658 +	28,5%	6,8%	13,7%	28,5%	47,1%	11,3%	0,9%	2,9%	5,4%	5,4%
10	13;03 J.	m.	294 +	31,4%	87,3%	89,7%	90,2%	90,2%	15,0%	0,0%	1,7%	6,4%	17,4%
11	11;00 J.	m.	24	61,0%	91,9%	94,3%	94,3%	94,3%	30,6%	16,9%	21,0%	46,6%	85,3%
12	15;00 J.	m.	526 +	54,2%	70,2%	74,5%	78,3%	80,0%	13,7%	0,7%	1,0%	2,0%	3,6%
13	15;01 J.	m.	108 +	57,0%	96,0%	96,0%	98,0%	99,3%	45,5%	22,8%	21,1%	26,3%	39,5%
14	14;02 J.	m.	193 +	53,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,5%	24,0%	39,4%	65,4%	95,2%
15	9;09 J.	m.	388 +	36,3%	83,8%	86,0%	87,8%	87,8%	15,5%	0,3%	0,3%	1,6%	2,5%
16	12;00 J.	m.	190 +	48,1%	85,0%	95,6%	95,6%	95,6%	27,6%	12,5%	13,6%	14,6%	19,3%
17	9;06 J.	w.	666 +	46,4%	71,4%	74,4%	75,2%	76,7%	44,2%	43,0%	46,1%	60,0%	73,5%
18	12;04 J.	m.	1000 +	43,0%	55,6%	85,9%	88,2%	89,1%	28,0%	14,5%	14,5%	15,0%	18,7%
19	9;10 J.	m.	1000 +	36,9%	6,2%	22,8%	49,2%	72,4%	19,4%	4,3%	16,4%	28,5%	39,6%
20	12;01 J.	m.	260 +	69,4%	95,4%	95,9%	96,3%	96,6%	51,8%	65,8%	73,6%	76,2%	76,7%
21	8;04 J.	m.	38	52,4%	84,6%	85,8%	87,0%	87,6%	20,2%	13,6%	16,9%	17,4%	16,8%
22	13;09 J.	w.	28	43,5%	92,3%	93,5%	97,1%	97,6%	9,3%	5,3%	12,1%	,22,7%	33,5%
23	9;08 J.	w.	41	34,9%	75,8%	90,0%	94,8%	97,2%	17,8%	2,8%	2,5%	4,5%	16,1%
24	9;03 J.	w.	24	74,0%	99,1%	99,5%	99,5%	99,5%	68,5%	88,0%	92,6%	94,3%	94,3%
25	12;10 J.	w.	280 +	55,9%	92,4%	93,5%	94,1%	95,3%	54,8%	88,3%	73,1%	76,0%	83,9%
26	14;00 J.	m.	198 +	57,1%	89,0%	90,3%	91,1%	91,7%	27,0%	4,5%	9,0%	9,8%	9,8%
27	17;06 J.	m.	353 +	38,9%	82,5%	94,3%	96,7%	96,7%	19,8%	1,8%	4,1%	9,7%	17,5%
28	9;07 J.	m.	75	68,2%	96,7%	99,3%	100,0%	100,0%	58,6%	78,4%	92,2%	94,6%	94,8%
29	8;08 J.	m.	104	68,9%	90,7%	96,1%	98,4%	100,0%	65,0%	73,3%	74,6%	82,9%	84,2%
30	8;08 J.	m.	346 +	41,2%	79,4%	80,0%	80,6%	81,2%	59,2%	71,1%	75,5%	77,0%	78,9%
31	7;02 J.	m.	1	64,3%	89,9%	89,3%	89,9%	90,5%	61,0%	69,8%	84,9%	85,5%	86,0%
32	12;11 J.	w.	134 +	60,1%	93,0%	93,7%	93,7%	94,0%	32,9%	84,9%	89,7%	90,0%	90,0%
33	8;04 J.	w.	1000 +	26,4%	11,7%	33,6%	64,3%	79,8%	22,9%	4,1%	1,8%	22,0%	60,6%
34	12;03 J.	m.	731 +	62,1%	91,4%	94,3%	94,8%	94,9%	30,4%	6,4%	6,4%	7,6%	9,9%
35	11;04 J.	w.	815 +	29,1%	23,4%	42,6%	67,0%	72,4%	19,3%	18,6%	14,4%	28,3%	52,6%
Mittelwert (N=35)				$\bar{x}$ 49,29%	75,34%	80,51%	84,90%	87,72%	34,77%	28,88%	31,36%	37,33%	45,28%
Standardabweichung				s 14,08%	28,68%	24,46%	17,74%	13,01%	18,11%	31,18%	33,62%	33,44%	33,93%
IgE-Spiegel normal (N=8)				$\bar{x}$ 58,40%	90,13%	93,48%	95,13%	95,84%	41,38%	43,51%	49,60%	56,06%	63,88%
				s 13,64%	7,25%	4,87%	4,65%	4,66%	24,27%	36,83%	39,73%	37,59%	35,18%
IgE-Spiegel erhöht (N=27)				$\bar{x}$ 46,26%	70,96%	76,67%	81,87%	85,43%	32,81%	23,73%	25,62%	31,78%	39,89%
				s 13,83%	31,21%	26,63%	19,07%	13,50%	15,90%	28,96%	30,44%	30,70%	32,29%
Mittelwerte und Standardabw. bei den 26 erw. Probanden				$\bar{x}$ 56,42%	88,18%	90,48%	93,37%	94,77%	34,75%	40,99%	50,42%	57,02%	65,15%
				s 13,84%	14,18%	12,92%	7,88%	5,55%	14,43%	30,86%	31,35%	29,27%	24,34%

schnitt verminderte Aggregation im Vergleich zu den Kindern mit normalem IgE und den Erwachsenen (vgl. Tab. 11), doch diese Differenz war nicht signifikant.

Bei der Untergliederung in Mädchen und Jungen gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch eine Altersabhängigkeit der Werte wurde nicht beobachtet (Korrelationskoeffizient: -0,040 bis +0,390).

4. Malonyldialdehydproduktion

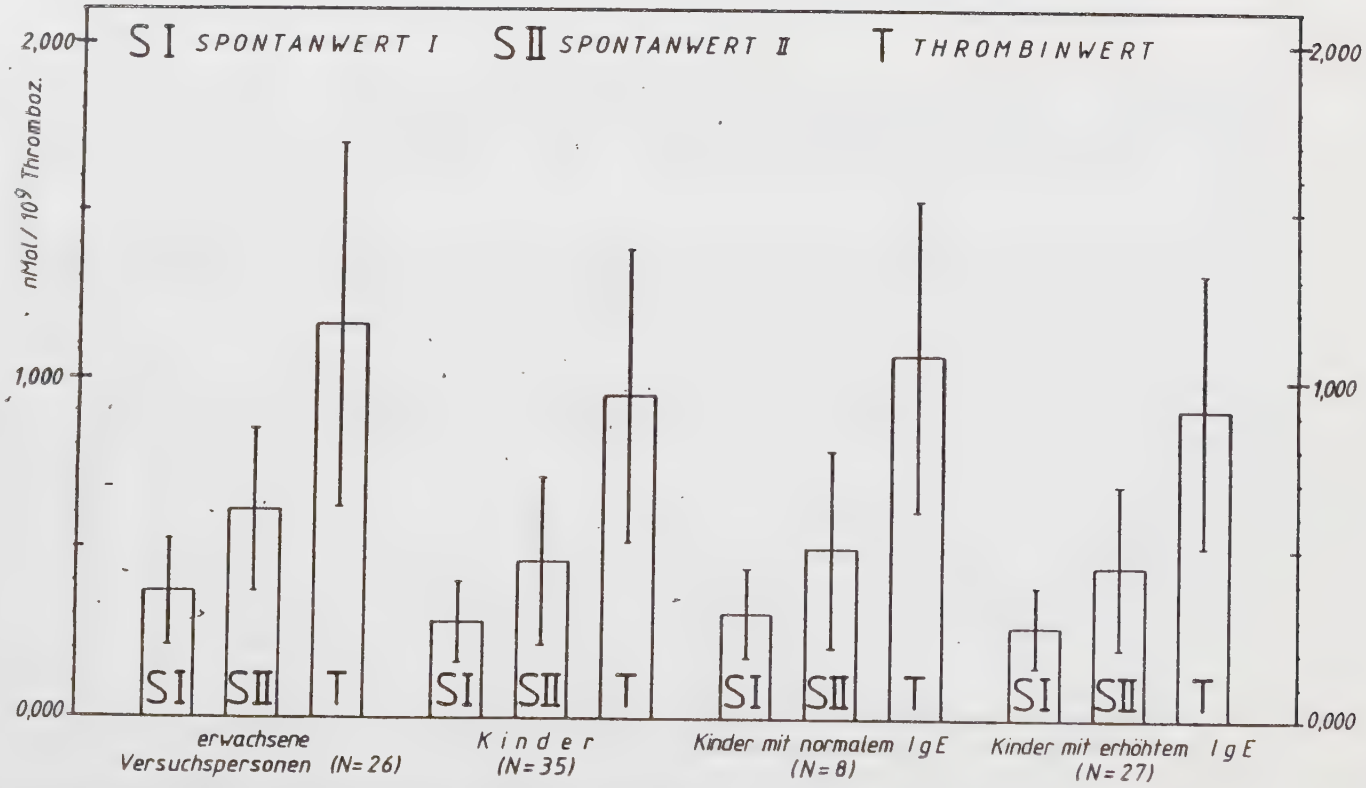
Wie bei den gesunden Erwachsenen wurde auch bei den 35 untersuchten Kindern jeweils die spontane Malonyldialdehydproduktion (Spontanwerte I und II) und die mit 10 IE Thrombin/ml stimulierte Malonyldialdehydbildung gemessen (Tab. 12). Dabei waren jedoch die durchschnittlichen Werte bei den Kindern deutlich niedriger (signifikant: $p < 0,01$) als bei den 26 erwachsenen Versuchspersonen (Abb. 4):

Der Spontanwert I, gegenüber den Erwachsenen um 23,7% vermindert, betrug bei den Kindern im Mittel nur 0,283 ± 0,124 nMol/10^9 Thrombozyten ($\bar{x} \pm 2s$), der Spon-

Tabelle 12: Malonyldialdehydproduktion (MDA) und Immunglobulin E - Spiegel bei den 35 untersuchten Kindern. (IgE in E/ml; erhöhte Werte: +; MDA: S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert) Zum Vergleich ist die MDA-Produktion bei den 26 erwachsenen Versuchspersonen angegeben. (MDA in nMol/10^9 Thromboz.)

Nr.	Alter	Geschl.	IgE		MDA-Produktion S I	S II	T
1	11;03 J.	m.	289	+	0,242	0,427	0,879
2	9;04 J.	w.	830	+	0,278	0,438	0,897
3	8;07 J.	w.	1000	+	0,321	0,641	0,837
4	13;08 J.	m.	315	+	0,273	0,561	1,194
5	14;05 J.	m.	172	+	0,314	0,638	1,273
6	11;09 J.	m.	1000	+	0,191	0,378	0,749
7	8;04 J.	m.	641	+	0,231	0,392	0,726
8	13;03 J.	m.	504	+	0,327	0,496	1,029
9	9;09 J.	m.	658	+	0,203	0,382	0,868
10	13;03 J.	m.	294	+	0,161	0,282	0,728
11	11;00 J.	m.	24		0,383	0,709	1,317
12	15;00 J.	m.	526	+	0,214	0,322	0,552
13	15;01 J.	m.	108	+	0,414	0,549	0,848
14	14;02 J.	m.	193	+	0,250	0,434	0,893
15	9;09 J.	m.	388	+	0,238	0,403	0,775
16	12;00 J.	m.	190	+	0,284	0,510	0,996
17	9;06 J.	w.	666	+	0,285	0,400	0,982
18	12;04 J.	m.	1000	+	0,225	0,316	0,582
19	9;10 J.	m.	1000	+	0,280	0,402	1,133
20	12;01 J.	m.	260	+	0,332	0,764	1,367
21	8;04 J.	m.	38		0,281	0,359	0,979
22	13;09 J.	w.	28		0,366	0,613	1,383
23	9;08 J.	w.	41		0,226	0,402	0,740
24	9;03 J.	w.	24		0,221	0,418	0,952
25	12;10 J.	w.	280	+	0,170	0,240	0,689
26	14;00 J.	m.	198	+	0,311	0,411	1,083
27	17;06 J.	m.	353	+	0,343	0,436	0,825
28	9;07 J.	m.	75		0,300	0,363	1,032
29	8;08 J.	m.	104		0,297	0,440	0,903
30	8;08 J.	m.	346	+	0,294	0,385	0,874
31	7;02 J.	m.	1		0,390	0,672	1,298
32	12;11 J.	w.	134	+	0,319	0,594	1,093
33	8;04 J.	w.	1000	+	0,281	0,450	0,838
34	12;03 J.	m.	731	+	0,372	0,594	1,193
35	11;04 J.	w.	815	+	0,279	0,360	0,801
Mittelwert ($\bar{x}$; N=35)					0,283	0,462	0,952
Standardabweichung (s)					0,062	0,126	0,217
IgE-Spiegel normal (N=8)				$\bar{x}$	0,308	0,497	1,076
				s	0,067	0,144	0,230
IgE-Spiegel erhöht (N=27)				$\bar{x}$	0,275	0,452	0,915
				s	0,060	0,121	0,203
Mittelwerte und Standardabweichungen bei den 26 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen:				$\bar{x}$	0,373	0,610	1,167
				s	0,082	0,118	0,272

Abb. 4: Gegenüberstellung der Malonyldialdehyd-Produktion der Thrombozyten von gesunden, erwachsenen Vergleichspersonen und Kindern mit Asthma. Zusammenhang mit der Konzentration von Immunglobulin E im Blut.



Malonyldialdehyd - Produktion der Erwachsenen signifikant höher als die der Kinder ($p < 0,01$)

tanwert II, um 24,0% niedriger, lag bei 0,462 ± 0,252 nMol/10^9 Thrombozyten ($\bar{x}$ ± 2s), und der Thrombinwert, 18,3% unter dem Durchschnittswert der erwachsenen Versuchspersonen, war 0,952 ± 0,434 nMol/10^9 Thrombozyten ($\bar{x}$ ± 2s). Der durchschnittlich durch Thrombinzugabe um 91,6% gesteigerten Malonyldialdehydproduktion bei der erwachsenen Vergleichsgruppe steht eine Steigerung von 106% bei den Kindern gegenüber (100 = Spontanwert II).

Mit dem IgE-Blut-Spiegel korrelierte die Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten nicht so gut wie die Thrombozytenaggregation. Zwar waren auch hier die Spontanwerte und der Thrombin-induzierte Wert im Durchschnitt bei erhöhten IgE-Konzentrationen erniedrigt, signifikant ($p < 0,05$) war aber nur die Differenz bei den Thrombin-induzierten Werten (Abb. 4). Im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen war die Malonyldialdehydproduktion bei allen Kindern im Durchschnitt vermindert, auch bei den Kindern mit normalem IgE-Spie-

gel. Eine eindeutige Altersbeziehung ließ sich auch hier nicht feststellen (Korrelationskoeffizienten: 0,50 für S I, 0,45 für S II und 0,29 für T). Keine signifikanten Unterschiede gab es bei den Werten zwischen Mädchen und Jungen.

3.2.2 Einfluß körperlicher Belastung (Dauerlauf)

3.2.2.1 Bei Kindern ohne Anstrengungsasthma

Von den insgesamt 23 Kindern, die ähnlich den erwachsenen Versuchspersonen 7 Minuten lang laufen mußten, um dadurch eventuell bestehendes Anstrengungsasthma auszuschließen oder nachzuweisen, bekamen 11 Kinder nach dem Laufen keinen asthmatischen Anfall. Es kam also nicht zu einem signifikanten Anstieg des bronchialen Strömungswiderstands (Resistance; vgl. Tab. 13).

Hinsichtlich der Diagnose war diese Gruppe nicht einheitlich: (vgl. Tab. 13 u. 15). Bei 3 Kindern wurde später ein allergisches Asthma nachgewiesen, 4 weitere Kinder litten höchstwahrscheinlich ebenfalls an der aller-

Tabelle 13: Messung des Atemwegswiderstandes (Resistance) unter körperlicher Belastung bzw. inhalativer Provokation der Kinder mit einem Allergen (Resistance Messung bis max. 30 Min. nach Exposition, Messwerte in cm H_2O/l/s). (IgE in E/ml; erhöhte Werte: +)

1.) Körperliche Belastung (Lauf) bei Kindern ohne Anstrengungsasthma:

Nr.	Alter	Geschl.	IgE		Resistance vor	nach 0'	2'	4'	6'	8'	10'	Bemerkungen
9	9;09 J.	m.	658	+	7,8	9,3	7,0	9,1	10,3	8,1	9,1	allerg. Asthma?
10	13;03 J.	m.	294	+	5,1	3,9	6,4	8,3	5,5	5,5	3,9	allerg. Asthma!
12	15;00 J.	m.	526	+	2,3	1,5	2,4	2,3	2,3	2,4	2,3	allerg. Asthma!
14	14;02 J.	m.	193	+	2,1	2,7	2,5	3,0	2,8	2,7	2,5	allerg. Asthma?
16	12;00 J.	m.	190	+	3,4	4,2	6,6	5,4	4,3	4,4	4,3	allerg. Asthma?
22	13;09 J.	w.	28		3,0	3,1	2,3	2,5	3,5	3,4	2,9	infektbedingt ?
27	17;06 J.	m.	353	+	6,6	7,9	7,9	6,4	9,4	6,7	6,4	allerg. Asthma?
29	8;08 J.	m.	104	+	7,3	8,4	7,5	6,4	7,8	5,8	6,6	infektbedingt ?
30	8;08 J.	m.	346	+	4,9	5,4	6,7	5,7	5,7	5,7	5,7	allerg. Asthma!
31	7;02 J.	m.	1		8,2	9,0	9,9	8,8	8,8	9,3	8,8	infektbedingt ?
32	12;11 J.	w.	134	+	6,0	4,5	4,5	4,9	3,9	3,3	3,7	Allergie! Asthma?
Mittelwert (N=11)					5,2	5,5	5,8	5,7	5,8	5,2	5,1	
Standardabweichung					2,2	2,8	2,5	2,4	2,8	2,2	2,4	

2.) Körperliche Belastung (Lauf) bei Kindern mit Anstrengungsasthma:

Nr.	Alter	Geschl.	IgE		Resistance vor	nach 0'	2'	4'	6'	8'	10'	Bemerkungen
7	8;04 J.	m.	641	+	6,4	9,4	9,6	13,6	10,6			
8	13;03 J.	m.	504	+	6,7	10,6	9,8	9,3	8,4	9,8	11,2	
11	11;00 J.	m.	24		4,3	6,8	8,0	12,9				
13	15;01 J.	m.	108	+	5,5	4,9	8,5	6,6	9,2	12,0	13,2	
17	9;06 J.	w.	666	+	5,3	8,0	9,1	8,9	11,6			
18	12;04 J.	m.	1000	+	8,2	21,2						-- zusätzlich allerg. Asthma!
21	8;04 J.	m.	38		8,6	14,8	21,3					
23	9;08 J.	w.	41		6,9	7,5	9,8	14,4				
24	9;03 J.	w.	24		8,9	10,2	12,4	15,8				
25	12;10 J.	w.	280	+	6,7	13,4						
26	14;00 J.	m.	198	+	7,7	8,7	11,1	14,1	15,8			
28	9;07 J.	m.	75	+	7,8	10,1	11,6	12,1	13,2			

3.) Inhalative Provokationen mit Allergenen bei Kindern mit allerg. Asthma:

Nr.	Alter	Geschl.	IgE		Resistance vor	nach 0'	2'	4'	6'	8'	10'	25'	Allergene
1	11;03 J.	m.	289	+	7,7	14,7							Hausstaub
10	13;03 J.	m.	294	+	5,4	8,7	8,8	9,3	9,7				Milbe
12	15;00 J.	m.	526	+	2,0	5,3	5,5	5,8	6,4				Milbe
15	9;09 J.	m.	388	+	5,3	5,6	5,5	6,2	6,9	8,3	9,7		Alternaria
18	12;04 J.	m.	1000	+	6,2	18,9							Milbe
19	9;10 J.	m.	1000	+	4,2	7,4	6,4	7,1	7,5	7,6	8,0	10,6	Hausstaub
20	12;01 J.	m.	260	+	6,2	6,1	9,1	9,7	11,5				Milbe
33	8;04 J.	w.	1000	+	7,7	9,5	11,9	12,5					Hausstaub
34	12;03 J.	m.	731	+	7,2	9,4	10,6	14,2	16,6				Milbe
35	11;04 J.	w.	815	+	5,8	7,1	9,4	12,7					Hausstaub

Tabelle 14: Einfluß körperlicher Belastung (Laufen) bei 11 Kindern ohne Anstrengungsasthma auf die Thrombozytenzahl (in Citratblut u. plättchenreichen Plasma (PRP)), die Thrombin-induzierte Aggregation (Registrierdauer: 5 Min.; Angaben in %) und die Malonyldialdehydproduktion (MDA: in nMol/10^9 Thromboz.; S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert).

Nr.	Thrombozytenzahl		Thrombozytenaggregation 1.) mit 0,23 IE/ml Thrombin Registrierdauer					Thrombozytenaggregation 2.) mit 0,15 IE/ml Thrombin Registrierdauer					MDA		
	Citrat	PRP	1'	2'	3'	4'	5'	1'	2'	3'	4'	5'	S I	S II	T
Messungen vor körperlicher Belastung:															
9	197ooo	509ooo	28,5%	6,8%	13,7%	28,5%	47,1%	11,3%	0,9%	2,9%	5,4%	5,4%	0,203	0,382	0,868
10	213ooo	363ooo	31,4%	87,3%	89,7%	90,2%	90,2%	15,0%	0,0%	1,7%	6,4%	17,4%	0,161	0,282	0,728
12	233ooo	401ooo	54,2%	70,2%	74,5%	78,3%	80,0%	13,7%	0,7%	1,0%	2,0%	3,6%	0,214	0,322	0,552
14	167ooo	284ooo	53,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,5%	24,0%	39,4%	65,4%	95,2%	0,250	0,434	0,893
16	247ooo	397ooo	48,1%	85,0%	95,6%	95,6%	95,6%	27,6%	12,5%	13,6%	14,6%	19,3%	0,284	0,510	0,996
22	205ooo	328ooo	43,5%	92,3%	93,5%	97,1%	97,6%	9,3%	5,3%	12,1%	22,7%	33,5%	0,366	0,613	1,383
27	189ooo	398ooo	38,9%	82,5%	94,3%	96,7%	96,7%	19,8%	1,8%	4,1%	9,7%	17,5%	0,343	0,436	0,825
29	205ooo	362ooo	68,9%	90,7%	96,1%	98,4%	100,0%	65,0%	73,3%	74,6%	82,9%	84,2%	0,297	0,440	0,903
30	211ooo	384ooo	41,2%	79,4%	80,0%	80,6%	81,2%	59,2%	71,1%	75,5%	77,0%	78,9%	0,294	0,385	0,874
31	253ooo	403ooo	64,3%	89,9%	89,3%	89,9%	90,5%	61,0%	69,8%	84,9%	85,5%	86,0%	0,390	0,672	1,298
32	230ooo	391ooo	60,1%	93,0%	93,7%	93,7%	94,0%	32,9%	84,9%	89,7%	90,0%	90,0%	0,319	0,594	1,093
$\bar{x}$	213.640	383.640	48,5%	79,7%	83,7%	86,3%	88,4%	34,4%	31,3%	36,3%	42,0%	48,3%	0,284	0,461	0,947
s	25.540	55.450	13,1%	25,4%	24,4%	20,4%	15,3%	23,1%	35,4%	37,3%	37,4%	37,9%	0,071	0,124	0,239
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen vor Belastung:															
$\bar{x}$	219.000	388.500	58,6%	92,4%	93,8%	96,3%	96,8%	39,4%	40,4%	51,0%	61,1%	71,6%	0,367	0,588	1,120
s	34.130	70.510	13,8%	9,0%	8,3%	5,5%	5,0%	13,1%	27,3%	26,5%	23,4%	16,6%	0,072	0,116	0,272
Messungen nach körperlicher Belastung (Lauf):															
9		517ooo	31,6%	0,0%	13,0%	20,0%	55,9%	12,0%	0,8%	1,6%	2,8%	4,0%	0,235	0,451	1,304
10		387ooo	33,9%	80,4%	86,2%	86,2%	86,2%	14,7%	1,6%	2,2%	2,6%	14,7%	0,181	0,321	0,943
12		397ooo	35,3%	75,3%	77,5%	78,2%	78,9%	22,8%	2,4%	0,0%	9,4%	11,4%	0,196	0,392	1,060
14		303ooo	48,7%	83,8%	91,3%	91,3%	90,6%	24,2%	11,8%	19,1%	39,1%	60,2%	0,251	0,457	0,991
16		459ooo	39,4%	39,9%	61,7%	73,2%	83,2%	19,7%	5,7%	3,0%	5,2%	5,8%	0,288	0,548	1,181
22		319ooo	38,3%	81,1%	85,6%	86,7%	87,4%	9,4%	0,0%	0,0%	2,4%	7,5%	0,386	0,648	1,236
27		411ooo	35,0%	35,4%	42,9%	68,8%	77,9%	17,8%	1,7%	2,1%	6,2%	14,5%	0,361	0,458	1,103
29		293ooo	65,9%	84,2%	89,6%	89,6%	89,6%	32,1%	70,9%	78,8%	79,5%	79,9%	0,337	0,503	1,284
30		376ooo	45,4%	79,4%	88,3%	87,8%	87,8%	58,7%	77,7%	78,7%	79,3%	79,6%	0,301	0,391	1,216
31		448ooo	64,6%	96,6%	98,0%	98,0%	98,4%	63,9%	50,7%	71,8%	81,2%	91,4%	0,383	0,756	1,622
32		368ooo	55,8%	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%	25,5%	65,6%	76,4%	86,6%	87,9%	0,325	0,629	1,464
$\bar{x}$		388.910	44,9%	68,2%	75,3%	79,5%	84,6%	27,3%	26,3%	30,3%	35,8%	41,5%	0,295	0,505	1,219
s		68.880	12,3%	30,0%	26,2%	21,6%	11,3%	18,0%	32,5%	37,0%	37,8%	37,6%	0,072	0,130	0,201
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen nach Belastung:															
$\bar{x}$		390.300	53,6%	81,2%	86,6%	89,6%	90,6%	35,1%	28,2%	44,2%	54,7%	64,9%	0,398	0,631	1,342
s		62,750	12,1%	11,8%	7,9%	6,5%	6,3%	11,4%	21,8%	17,8%	15,3%	15,1%	0,073	0,125	0,348

Tabelle 15: Einteilung der 11 Kinder ohne Anstrengungsasthma in verschiedene Untergruppen entsprechend den anamnestischen Daten in Tabelle 2 und 13. Vergleich der gebildeten Mittelwerte bezüglich Thrombozytenzahl, Thrombin-induzierter Aggregation und Malonyldialdehydproduktion (MDA). Aggregation: in %; A = Induktion mit 0,23 IE/ml Thrombin, B = Induktion mit 0,15 IE/ml Thrombin. MDA: in nMol/10^9 Thromboz.; S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert. (Einzelwerte in Tabelle 14!)

		Thrombozytenzahl		A	Aggregation Registrierdauer					MDA		
		Citratbl.	PRP		1'	2'	3'	4'	5'	S I	S II	T
1.) Kinder mit später nachgewiesenem allergischem Asthma (N=3)	vor Belastung	219.000	382.670	A	42,6	79,0	81,4	83,0	83,8	0,223	0,330	0,718
				B	29,3	23,9	26,1	28,5	33,3			
	nach Belastung		386.670	A	34,9	75,0	77,3	77,4	77,6	0,226	0,368	1,073
				B	28,7	23,9	23,6	27,1	31,9			
2.) Kinder mit wahrscheinlich allergischem Asthma (N=4)	vor Belastung	200.000	397.000	A	42,4	68,6	75,9	80,2	84,9	0,270	0,441	0,896
				B	30,6	9,8	15,0	23,8	34,4			
	nach Belastung		422.500	A	34,9	39,8	49,7	63,3	71,9	0,284	0,479	1,145
				B	18,4	5,0	6,5	13,3	21,1			
3.) Kinder ohne sicheren Nachweis eines Asthmas (infektbedingtes Asthma?) (N=4)	vor Belastung	223.250	371.000	A	59,2	91,5	93,2	94,8	95,5	0,343	0,358	1,167
				B	42,1	58,3	65,3	70,3	73,4			
	nach Belastung		357.000	A	56,2	86,6	89,4	89,7	90,0	0,580	0,634	1,402
				B	22,7	39,3	44,3	57,4	64,2			

gischen Asthmaform (jedoch noch nicht durch inhalative Allergenexposition nachgewiesen), und bei den letzten 4 Kindern mußte bei den vorhandenen Beschwerden an eine andere Asthmaform (Infekte!) gedacht werden. Differentialdiagnostisch ließ sich jedoch eine chronisch rezidivierende asthmoide Bronchitis bei diesen 4 Kindern nicht ausschließen.

Die Thrombozytenzahl im Citratblut war durchschnittlich 213.640 ($\bar{x}$) ± 51.080 (2s). Im plättchenreichen Plasma blieb sie unter Belastung konstant:

vorher 383.640 ± 110.900

nachher 388.910 ± 137.760

(Mittelwerte und zweifache Standardabweichung) (vgl. Tab. 14, Abb. 5). Auch bezüglich der oben gemachten Unterteilung dieser Patientengruppe (Tab. 15) unterschieden sich die Durchschnittswerte nicht sehr.

Demgegenüber war die Aggregation der Thrombozyten wie bei den erwachsenen Versuchspersonen auch bei den 11 Kindern sofort nach dem Lauf gegenüber dem Ausgangswert vermindert (Tab. 14, Abb. 6). Nach 5 Minuten Registrier-

Abb. 5: Thrombozytenzahl bei den einzelnen Untersuchungsgruppen. Vergleichende Gegenüberstellung im Hinblick auf die verschiedenen Versuchsanordnungen.

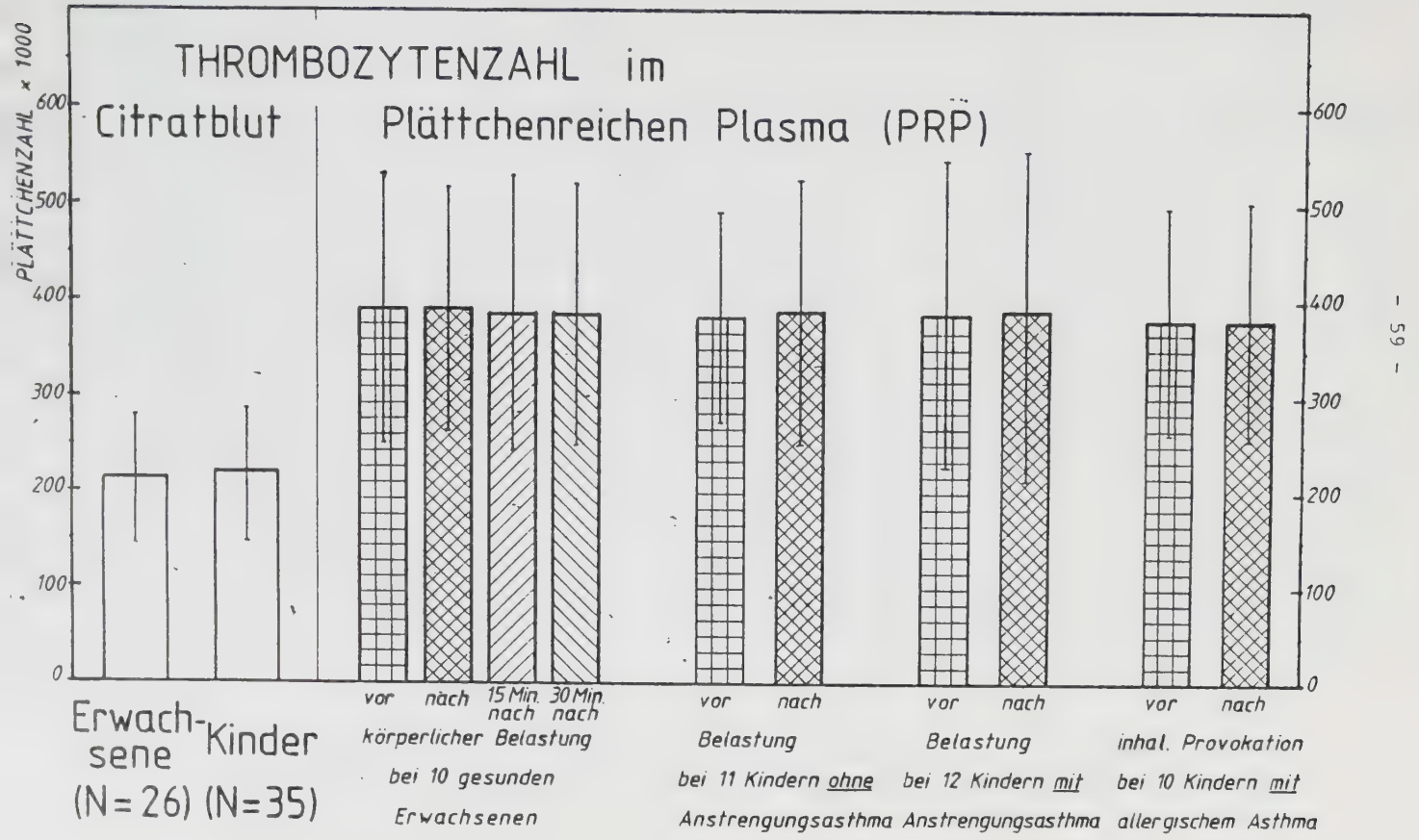
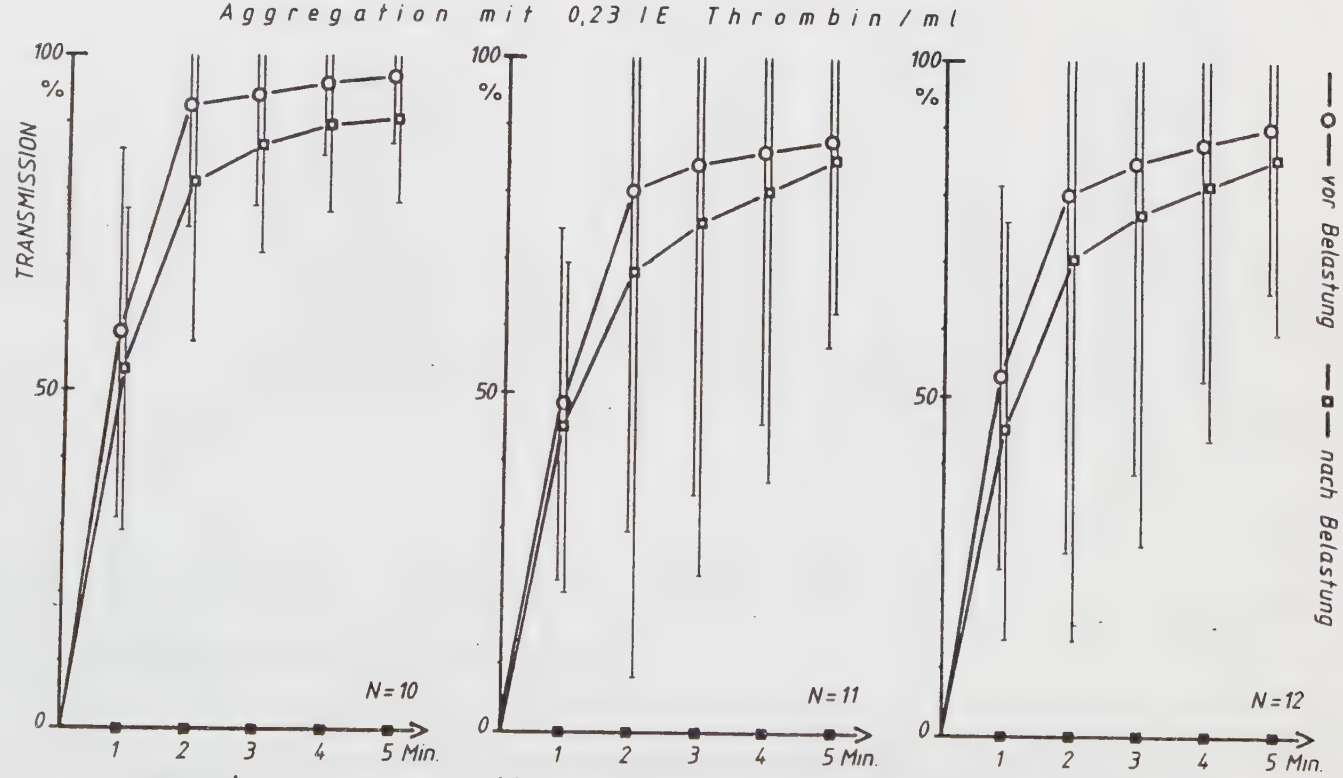


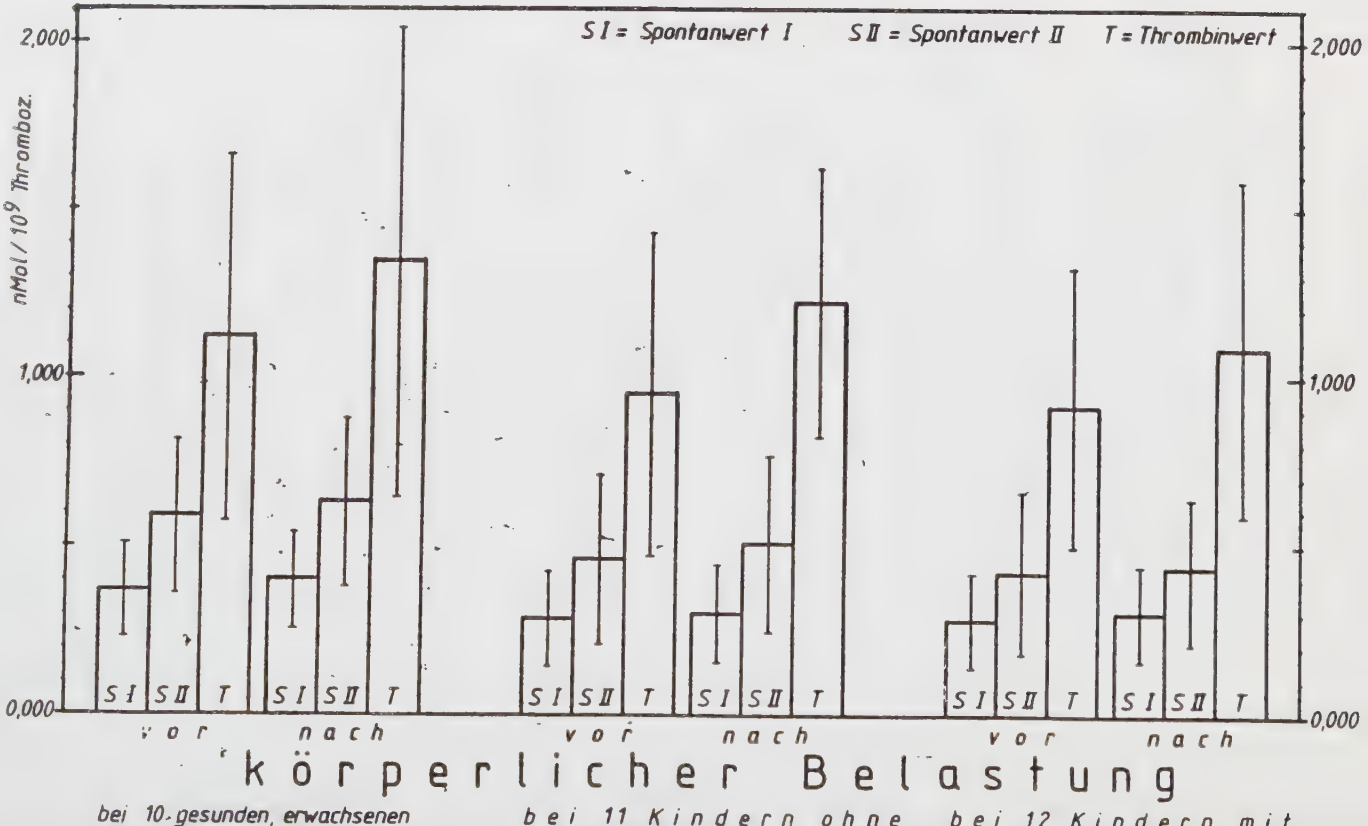
Abb. 6: Aggregationsverhalten der Thrombozyten beim Anstrengungsasthma. Vergleich der Reaktion auf körperliche Belastung mit den Kontrollgruppen.



dauer fiel die Aggregation, die mit 0,23 IE Thrombin/ml ausgelöst wurde, durchschnittlich von vorher 88,7% ± 30,6% ($\bar{x} \pm 2s$) auf nachher 84,6% ± 22,6% (vgl. Tab. 14). (Bei der erwachsenen Vergleichsgruppe war ein Abfall zuvor von 96,8% auf anschließend 90,6% zu verzeichnen). Die Aggregation mit 0,15 IE Thrombin/ml war nach 5 Minuten Registrierdauer vorher 48,3% ± 73,8% ($\bar{x} \pm 2s$) und 41,5% ± 73,2% nach dem Belastungstest. Signifikant waren diese Differenzen jedoch nicht. In Tabelle 15 wurden die 11 Kinder entsprechend der oben erläuterten Untergliederung in solche mit sicherem allergischem Asthma, mit wahrscheinlichem Asthma, und solche mit ausgeschlossenem allergischen und anstrengungsbedingten Asthma verglichen. Hier war die Aggregation bei der letzten Gruppe im Durchschnitt höher.

Die Malonyldialdehydproduktion nahm ähnlich wie bei den Belastungstests mit den 10 erwachsenen Probanden auch bei den 11 Kindern sofort nach Belastung zu (Tab.14, S.56, Abb.7). Auch hier war die mit Thrombin stimulierte Malonyldialdehydbildung signifikant ($p < 0,01$)

Abb. 7: Produktion von Malonyldialdehyd unter dem Einfluß körperlicher Belastung bei Kindern mit Anstrengungsasthma und bei den Kontrollgruppen.



gegenüber dem Ausgangswert in Ruhe nach dem Laufen vermehrt. Die durchschnittlichen Werte betrugen:

Spontanwert I vorher 0,284 (± 0,142) nachher 0,295 (± 0,144)
Spontanwert II vorher 0,461 (± 0,248) nachher 0,505 (± 0,260)
Thrombinwert vorher 0,947 (± 0,478) nachher 1,264 ± (0,508)

(Alle Angaben in nMol/10^9 Thrombozyten; in Klammern die zweifache Standardabweichung)

Bei einer Gegenüberstellung dieser Werte mit denen der erwachsenen Vergleichsgruppe war die Bildung von Malonyldialdehyd bei den Kindern deutlich niedriger (zw. 15% und 25%).

Eine weitere Aufschlüsselung der 11 Kinder wurde in Tabelle 15 vorgenommen. Hier fiel auf, daß (ähnlich den Verhältnissen bei der Thrombozytenaggregation) die Malonyldialdehydproduktion von den Kindern in der letzten Gruppe (andere Asthmaform, kein Asthma?) im Durchschnitt ungefähr das Niveau bei den erwachsenen Versuchspersonen erreichte (beachte jedoch: N = 4!).

3.2.2.2 Kinder mit Anstrengungsasthma

Im Anschluß an die körperliche Belastung

durch einen Lauf von 7 Minuten Dauer entwikkelten 12 Kinder, bei denen wiederum vor- und nachher die Thrombozytenfunktion untersucht wurde, einen Asthmaanfall, objektiviert durch einen signifikanten Anstieg der Resistance im Ganzkörperplethysmographen (vgl.Tab. 13). Fünf Kinder hatten einen normalen IgE-Spiegel, bei den anderen war die IgE-Konzentration im Blut erhöht. Ein Kind mit einem IgE-Spiegel von über 1000 E/ml war später bei einer inhalativen Provokation mit Hausstaubmilbe posotiv, d. h. es hatte zusätzlich die allergisch bedingte Asthmaform.

Im Durchschnitt veränderte sich auch in dieser Gruppe die Thrombozytenzahl unter der Belastung nicht: im Citratblut 222.500 ($\bar{x}$) ± 92.380 (2s), im plättchenreichen Plasma vorher 385.000 ($\bar{x}$) ± 158.480 (2s) und nachher 390.330 ($\bar{x}$) ± 178.880 (2s). Diese Werte unterschieden sich auch nicht von den bei den Kindern ohne Anstrengungsasthma und den Erwachsenen gefundenen Plättchenzahlen (Tab.16, Abb. 5).

Bei der Thrombin-induzierten Aggregation waren die Werte wie bei den bisherigen Unter-

Thrombozytenzahl (in Citratblut u. plättchenreichen Plasma (PRP)), die Thrombin-induzierte Aggregation (Registrierdauer: 5 Min.; Angaben in %) und die Malonyldialdehydproduktion (MDA: in nMol/10^9 Thromboz.; S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert).

Nr.	Thrombozytenzahl Citrat	Thrombozytenzahl PRP	Thrombozytenaggregation 1.) mit 0,23 IE/ml Thrombin Registrierdauer 1'	2'	3'	4'	5'	2.) mit 0,15 IE/ml Thrombin Registrierdauer 1'	2'	3'	4'	5'	MDA S I	MDA S II	MDA T
Messungen vor körperlicher Belastung:															
7	257000	436000	22,7%	4,6%	14,6%	35,6%	57,4%	13,5%	0,0%	0,0%	0,5%	5,9%	0,231	0,392	0,726
8	196000	350000	60,1%	90,7%	91,8%	93,4%	95,6%	42,9%	9,8%	6,1%	21,5%	27,0%	0,327	0,496	1,029
11	152000	306000	61,0%	91,9%	94,3%	94,3%	94,3%	30,6%	16,9%	21,0%	46,6%	85,3%	0,383	0,709	1,327
13	225000	358000	57,0%	96,0%	96,0%	98,0%	99,3%	45,5%	22,8%	21,1%	26,3%	39,5%	0,414	0,549	0,848
17	306000	360000	46,4%	71,4%	74,4%	75,2%	76,7%	44,2%	43,0%	46,1%	60,0%	73,5%	0,285	0,400	0,982
18	278000	481000	43,0%	55,6%	85,9%	88,2%	89,1%	28,0%	4,5%	4,5%	5,0%	8,7%	0,225	0,316	0,582
21	258000	411000	52,4%	84,6%	85,8%	87,0%	87,6%	20,2%	13,6%	16,9%	17,4%	16,8%	0,281	0,359	0,979
23	227000	407000	34,9%	75,8%	90,0%	94,8%	97,2%	17,8%	2,8%	2,5%	4,5%	16,1%	0,226	0,402	0,740
24	226000	348000	74,0%	99,1%	99,5%	99,5%	99,5%	68,5%	88,0%	92,6%	94,3%	94,3%	0,221	0,418	0,952
25	169000	279000	55,9%	92,4%	93,5%	94,1%	95,3%	54,8%	68,3%	73,1%	76,0%	83,9%	0,170	0,240	0,689
26	190000	364000	57,1%	89,0%	90,3%	91,1%	91,7%	27,0%	4,5%	9,0%	9,8%	9,8%	0,311	0,411	1,083
28	186000	320000	68,2%	96,7%	99,3%	100,0%	100,0%	58,6%	78,4%	92,2%	94,6%	94,8%	0,300	0,363	1,032
$\bar{x}$	222.500	385.000	52,7%	79,0%	84,6%	87,6%	90,3%	37,6%	29,4%	32,1%	38,0%	46,3%	0,281	0,421	0,913
s	46.190	79.240	14,2%	26,6%	23,1%	17,7%	12,2%	17,5%	31,9%	35,0%	35,2%	36,8%	0,071	0,120	0,204
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 11 Kindern ohne Anstrengungsasthma vor Belastung:															
$\bar{x}$	213.640	383.640	48,5%	79,7%	83,7%	86,3%	88,4%	34,4%	31,3%	36,3%	42,0%	48,3%	0,284	0,461	0,947
s	25.540	55.450	13,1%	25,4%	24,4%	20,4%	15,3%	23,1%	35,4%	37,3%	37,4%	37,9%	0,071	0,124	0,239
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen:															
$\bar{x}$	219.000	388.500	58,6%	92,4%	93,8%	96,3%	96,8%	39,4%	40,4%	51,0%	61,1%	71,6%	0,367	0,588	1,120
s	34.130	70.510	13,8%	9,0%	8,3%	5,5%	5,0%	13,1%	27,3%	26,5%	23,4%	16,6%	0,072	0,116	0,272
Messungen nach körperlicher Belastung (Lauf):															
7		439000	8,8%	0,0%	10,8%	33,4%	60,9%	17,0%	0,0%	0,0%	0,4%	6,3%	0,277	0,428	0,935
8		334000	55,6%	91,6%	94,7%	96,0%	96,0%	22,1%	3,9%	3,2%	2,2%	4,9%	0,332	0,483	1,389
11		317000	57,9%	83,6%	84,1%	86,0%	86,0%	29,3%	12,5%	15,0%	35,9%	61,4%	0,399	0,680	1,179
13		350000	53,2%	87,2%	87,8%	88,3%	88,6%	28,8%	6,1%	5,1%	6,8%	12,5%	0,439	0,583	1,071
17		579000	29,3%	58,4%	62,6%	63,7%	65,2%	23,5%	31,0%	25,7%	35,7%	60,2%	0,306	0,416	0,921
18		502000	27,9%	43,2%	61,0%	66,8%	71,3%	24,8%	0,0%	0,0%	1,2%	6,4%	0,225	0,322	0,608
21		452000	45,9%	90,4%	90,8%	92,6%	94,0%	15,9%	15,2%	17,3%	24,0%	31,9%	0,320	0,393	1,366
23		421000	53,3%	86,5%	97,7%	99,2%	99,6%	18,1%	8,6%	7,1%	6,7%	20,8%	0,236	0,424	1,089
24		344000	56,8%	94,1%	96,8%	96,8%	97,5%	43,0%	74,8%	78,8%	80,8%	81,5%	0,249	0,436	1,238
25		274000	38,5%	64,2%	78,7%	83,8%	87,9%	19,3%	60,7%	70,1%	72,6%	73,5%	0,193	0,262	0,842
26		359000	58,8%	92,1%	93,1%	93,9%	95,7%	16,3%	6,0%	13,3%	15,2%	17,4%	0,324	0,466	1,454
28		313000	52,0%	53,7%	67,9%	76,4%	84,6%	32,9%	27,1%	56,1%	80,4%	84,1%	0,298	0,350	0,948
$\bar{x}$		390.330	44,8%	70,4%	77,2%	81,4%	85,6%	25,9%	20,5%	24,3%	30,2%	38,4%	0,300	0,437	1,087
s		89.440	15,6%	28,2%	24,6%	19,0%	13,0%	9,0%	24,3%	28,0%	31,4%	31,4%	0,071	0,112	0,251
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 11 Kindern ohne Anstrengungsasthma nach Belastung:															
$\bar{x}$		388.910	44,9%	68,2%	75,3%	79,5%	84,6%	27,3%	26,3%	30,3%	35,8%	41,5%	0,295	0,505	1,219
s		68.880	12,3%	30,0%	26,2%	21,6%	11,3%	18,0%	32,5%	37,0%	37,8%	37,6%	0,072	0,130	0,201
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen:															
$\bar{x}$		390.300	53,6%	81,2%	86,6%	89,6%	90,6%	35,1%	28,2%	44,2%	54,7%	64,9%	0,398	0,631	1,342
s		62.750	12,1%	11,8%	7,9%	6,5%	6,3%	11,4%	21,8%	17,8%	15,3%	15,1%	0,073	0,125	0,348

suchungsgruppen nach dem Laufen gegenüber den Vorwerten vermindert (Abb. 6), nach 5 Minuten Registrierdauer im Durchschnitt bei der mit 0,23 IE Thrombin/ml induzierten Aggregation um 4,7% (von 90,3% ± 24,4% auf 85,6% ± 26,0%) und bei der mit 0,15 IE Thrombin/ml induzierten Aggregation um 7,9% (von 46,3% ± 73,6% auf 38,4% ± 62,8%) (vgl. dazu Tab. 16). Diese Differenzen waren jedoch genau wie bei den anderen Untersuchungsgruppen, die sich einer körperlichen Belastung unterzogen, nicht signifikant ($p \approx 0,06$).

Die Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten war bei den 12 Kindern mit Anstrengungsasthma im Vergleich zu der Gruppe von Kindern ohne Anstrengungsasthma etwas (nicht signifikant) geringer (Abb. 7). Bei der Gegenüberstellung der Meßwerte vor und nach dem Laufen war (wie schon bei den Erwachsenen und den Kindern ohne Anstrengungsasthma) die Malonyldialdehydproduktion nach dem Dauerlauf im Durchschnitt höher, signifikant ($p < 0,01$) jedoch nur bei den Thrombinwerten (Produktion mit 10 IE Thrombin/ml angeregt):

Spontanwert I vorher 0,281 (±0,142) nachher 0,300 (±0,143)
Spontanwert II vorher 0,421 (±0,240) nachher 0,437 (±0,224)
Thrombinwert vorher 0,913 (±0,408) nachher 1,087 (±0,502)
(alle Angaben in nMol/10^9 Thrombozyten, Werte in Klammern: zweifache Standardabweichung) (vgl. Tab. 16).

3.2.3 Einfluß inhalativer Provokationen

Bei 10 Kindern wurde durch die Inhalation bestimmter Allergene ein Asthmaanfall provoziert, objektiviert durch einen starken Resistance-Anstieg, der von der zunehmenden Bronchialobstruktion ausgelöst wurde (Tab.13). Eine Übersicht, welche Allergene dabei verwendet wurden, gibt Tabelle 13, S. 55.

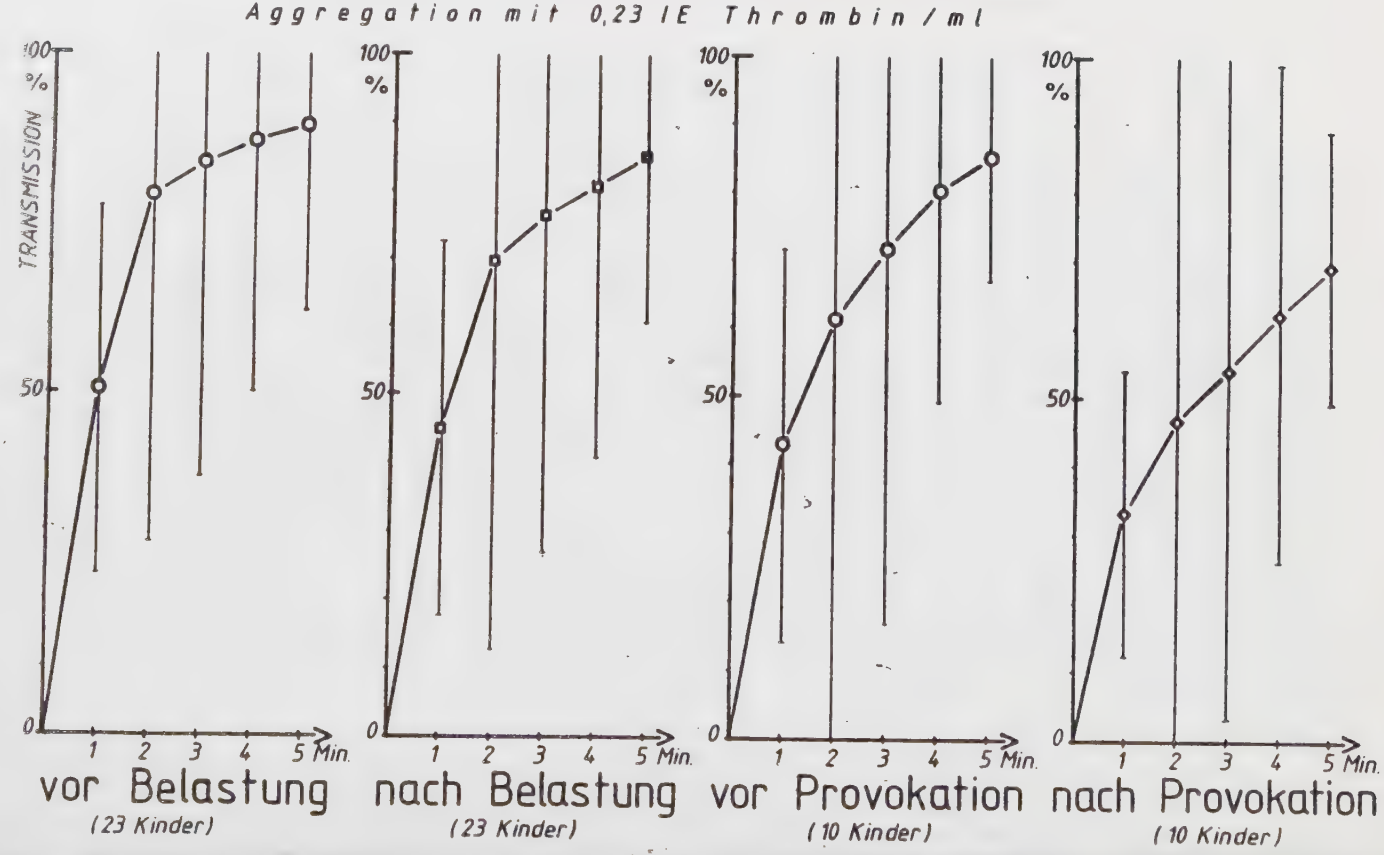
Die durchschnittliche Thrombozytenzahl im Citratblut unterschied sich kaum von der bei anderen Untersuchungsgruppen: 207.400 ± 64.900 ($\bar{x}$ ± 2s). Im plättchenreichen Plasma wurden 382.500 ± 116.920 ($\bar{x}$ ± 2s) vor Beginn der Allergenexposition gezählt und 382.200 ± 122.920 ($\bar{x}$ ± 2s) danach. Signifikante Differenzen zu den anderen Patientenkollektiven und den erwachsenen Versuchspersonen bestanden nicht (Abb. 5, Tab. 17).

Tabelle 17: Einfluß einer inhalativen Allergenexposition bei 10 Kindern mit allergisch bedingtem Asthma auf die Thrombozytenzahl (Citratblut/plättchenreiches Plasma (PRP)), die Thrombin-induzierte Aggregation (Registrierdauer: 5 Min.; Angaben in %) und die Malonyldialdehydproduktion (MDA: in nMol/10^9 Thromboz.; S I = Spontanwert I, S II = Spontanwert II, T = Thrombinwert).

Nr.	Thrombozyten-zahl		Thrombozytenaggregation 1.) mit 0,23 IE/ml Thrombin					Thrombozytenaggregation 2.) mit 0,15 IE/ml Thrombin					M	D	A
	Citrat	PRP	Registrierdauer 1'	2'	3'	4'	5'	Registrierdauer 1'	2'	3'	4'	5'	S I	S II	T
Messungen vor Inhalation des Allergens:															
1	193000	295000	41,3%	89,7%	91,3%	91,3%	91,3%	47,0%	90,2%	90,9%	90,9%	90,9%	0,242	0,427	0,879
10	213000	378000	29,4%	86,6%	87,7%	88,7%	89,8%	21,4%	3,0%	2,7%	3,9%	17,4%	0,144	0,288	0,733
12	233000	401000	54,2%	70,2%	74,5%	78,3%	80,0%	23,7%	0,7%	1,0%	2,0%	3,6%	0,214	0,322	0,552
15	201000	317000	36,3%	83,8%	86,0%	87,8%	87,8%	15,5%	0,3%	0,3%	1,6%	2,5%	0,238	0,403	0,775
18	278000	481000	43,0%	55,6%	85,9%	88,2%	89,1%	28,0%	14,5%	14,5%	15,0%	17,7%	0,208	0,299	0,594
19	223000	405000	36,9%	6,2%	22,8%	49,2%	72,4%	19,4%	4,3%	16,4%	28,5%	39,6%	0,280	0,402	1,133
20	206000	341000	69,4%	95,4%	95,9%	96,3%	96,6%	51,8%	65,8%	73,6%	76,2%	76,7%	0,332	0,764	1,367
33	188000	373000	26,4%	11,7%	33,6%	64,3%	79,8%	22,9%	4,1%	1,8%	22,0%	60,6%	0,281	0,450	0,838
34	175000	372000	62,1%	91,4%	94,3%	94,8%	94,8%	30,4%	6,4%	6,4%	7,6%	9,9%	0,372	0,594	1,193
35	164000	462000	29,1%	23,4%	42,6%	67,0%	72,4%	19,3%	18,6%	14,4%	28,3%	52,6%	0,279	0,360	0,801
$\bar{x}$	207.400	382.500	42,8%	61,4%	71,5%	80,6%	85,4%	27,9%	20,8%	22,2%	27,6%	37,3%	0,259	0,431	0,887
s	32.450	58.460	14,6%	35,1%	27,6%	15,6%	8,7%	12,1%	31,2%	32,5%	31,4%	31,7%	0,065	0,147	0,264
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 23 Kindern unter dem Einfluß körperlicher Belastung (vor dem Lauf):															
$\bar{x}$	218.260	384.350	50,7%	79,3%	84,2%	87,0%	89,4%	36,1%	30,3%	34,1%	39,9%	47,2%	0,282	0,440	0,929
s	37.200	67.360	13,6%	25,4%	23,2%	18,6%	13,5%	19,9%	32,8%	35,4%	35,5%	36,5%	0,070	0,121	0,217
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen vor Belastung:															
$\bar{x}$	219.000	388.500	58,6%	92,4%	93,8%	96,3%	96,8%	39,4%	40,4%	51,0%	61,1%	71,6%	0,367	0,588	1,120
s	34.130	70.510	13,8%	9,0%	8,3%	5,5%	5,0%	13,1%	27,6%	26,5%	23,4%	16,6%	0,072	0,116	0,272
Messungen nach Inhalation des Allergens:															
1	294000		23,6%	51,2%	60,0%	66,4%	72,1%	23,6%	31,4%	47,1%	60,2%	68,6%	0,249	0,417	0,808
10	364000		27,3%	76,3%	76,3%	76,3%	76,3%	21,1%	4,1%	2,9%	3,5%	4,7%	0,137	0,278	0,769
12	386000		30,3%	63,9%	64,9%	64,9%	65,4%	23,6%	2,3%	1,7%	2,0%	2,9%	0,223	0,311	0,506
15	327000		35,9%	66,2%	67,9%	69,2%	69,2%	22,8%	4,7%	4,7%	6,4%	7,6%	0,286	0,402	0,811
18	502000		24,9%	12,8%	41,5%	50,3%	56,4%	24,8%	9,0%	7,5%	9,7%	15,0%	0,201	0,327	0,581
19	408000		40,6%	10,7%	16,3%	42,8%	71,6%	25,8%	2,1%	5,2%	15,5%	34,6%	0,288	0,395	1,084
20	335000		50,7%	85,9%	85,9%	85,9%	85,9%	44,1%	54,8%	64,9%	76,6%	83,5%	0,336	0,685	1,352
33	352000		16,8%	11,1%	19,0%	38,2%	60,9%	19,2%	8,0%	9,6%	14,5%	26,5%	0,294	0,474	0,850
34	409000		35,4%	74,6%	78,3%	79,3%	79,3%	18,0%	2,0%	2,4%	3,7%	5,9%	0,377	0,603	1,234
35	445000		17,1%	10,0%	28,5%	49,7%	55,6%	15,4%	5,1%	7,0%	27,6%	61,9%	0,290	0,381	0,837
$\bar{x}$	382.200		30,3%	46,3%	53,9%	62,3%	69,3%	23,8%	12,4%	15,3%	22,0%	31,1%	0,268	0,427	0,883
s	61.460		10,6%	31,5%	25,6%	16,3%	9,9%	7,8%	17,3%	22,0%	25,9%	29,9%	0,069	0,129	0,268
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 23 Kindern unter dem Einfluß körperlicher Belastung (nach dem Lauf):															
$\bar{x}$	389.650		44,9%	69,4%	76,3%	80,5%	85,1%	26,6%	23,3%	27,2%	32,9%	39,9%	0,298	0,469	1,150
s	78.460		13,8%	28,4%	24,8%	19,9%	12,0%	13,7%	28,0%	32,0%	33,9%	33,7%	0,070	0,123	0,233
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bei den 10 erwachsenen, gesunden Versuchspersonen nach Belastung:															
$\bar{x}$	390.300		53,6%	81,2%	86,6%	89,6%	90,6%	35,1%	28,2%	44,2%	54,7%	64,9%	0,398	0,631	1,342
s	62.750		12,1%	11,8%	7,9%	6,5%	6,3%	11,4%	21,8%	17,8%	15,3%	15,1%	0,073	0,125	0,348

Im Vergleich zu den Belastungstests war die Aggregation bei den Kindern mit allergischem Asthma deutlich (z.T. signifikant) herabgesetzt (Abb. 8). Die durchschnittlichen Werte waren (Tab. 17): vorher 85,4% ± 17,4% ($\bar{x} \pm 2s$) und nachher 69,3% ± 19.8% ($\bar{x} \pm 2s$) nach je 5 Minuten Registrierzeit für die Aggregation mit der höheren Thrombinkonzentration. Bei der niedrigeren Thrombinkonzentration war es nach 5 Minuten Registrierzeit zu einer Aggregation von vorher 37,3% ± 63,4% und nachher 31,1% ± 59,8% ($\bar{x} \pm 2s$) gekommen. Während sich bei der Aggregation mit wenig Thrombin (0,15 IE/ml) keinerlei signifikante Differenzen aufzeigen ließen, war bei der Aggregation mit 0,23 IE Thrombin/ml eine signifikant herabgesetzte Thrombozytenaggregation nach der Allergeninhalation und dem Beginn der asthmatischen Reaktion gegenüber den Vorwerten festzustellen ($p < 0,05$). In Beziehung zu den Werten nach körperlicher Belastung (bei allerdings anderen Kindern) war ebenfalls diese Aggregation (nach Inhalation) signifikant ($p < 0,05$) vermindert.

Abb. 8: Aggregationsverhalten der Thrombozyten beim allergisch induzierten Asthma. Vergleich der Reaktion auf einen durch inhalative Provokation ausgelösten Asthmaanfall mit der Reaktion auf körperliche Belastung.



Aggregation nach Provokation durch Inhalation eines Allergens signifikant niedriger als vorher (p < 0,05)

Im Gegensatz zu den Belastungstests, wo die Malonyldialdehydproduktion nach dem Laufen des Probanden anstieg, veränderten sich die Werte bei den 10 Kindern mit allergischem Asthma während der Inhalation kaum (Tab. 17):

Spontanwert I vorher 0,259 (±0,130) nachher 0,268 (±0,138)
Spontanwert II vorher 0,431 (±0,294) nachher 0,427 (±0,258)
Thrombinwert vorher 0,887 (±0,528) nachher 0,894 (±0,536)

(alle Werte in nMol/10^9 Thrombozyten; in Klammern die zweifache Standardabweichung).

Ein Vergleich dieser Werte mit denen bei den 23 Kindern und 10 Erwachsenen unter körperlicher Belastung zeigt, daß bei insgesamt verminderter Malonyldialdehydproduktion gerade die Thrombin-induzierten Werte sehr niedrig sind.

Dieser Unterschied war jedoch nur signifikant bei der Gegenüberstellung der mit Thrombin stimulierten Malonyldialdehydbildung von den Kindern nach Belastung einerseits und den Werten nach inhalativer Provokation andererseits ($p < 0,05$).

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

1.) Die Thrombozytenzahl veränderte sich weder unter körperlicher Belastung (Laufen) noch unter der inhalativen Allergenexposition zur Auslösung eines asthmatischen Anfalls. Die Varianzanalyse zwischen den Untersuchungsgruppen deckte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Plättchenzahl auf.

2.) Die Thrombozytenaggregation mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP war bei folgenden Untersuchungsbedingungen signifikant different:

   a) Bei den Kindern mit erhöhtem IgE - Spiegel fiel die Aggregation niedriger aus als bei den Kindern mit normaler IgE - Blutkonzentration.

   b) Die Aggregation nach Provokation eines Asthmaanfalls durch Inhalation eines Allergens war signifikant gegenüber den Aggregationswerten vor der inhalativen Provokation vermindert. Ebenso war die Aggregation

nach inhalativer Provokation im Vergleich zu den Werten nach Belastung (bei allerdings anderem Patientengut) vermindert.

Bei der Thrombozytenaggregation mit 0,15 IE Thrombin/ml PRP fanden sich indessen keine signifikanten Veränderungen. Die Meßwerte waren z.T. erheblich herabgestzt gegenüber den Werten bei der höheren Thrombinkonzentration. Die Streubreite war auffallend hoch.

3.) Die mit 10 IE Thrombin/ml PRP stimulierte Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten war

a) signifikant bei den Kindern mit erhöhter IgE - Konzentration niedriger als bei den Kindern mit normalem IgE - Spiegel (vgl. die Aggregation).

b) Während körperlicher Belastung (Dauerlauf) nahm bei allen drei Untersuchungsgruppen (Erwachsene, Kinder mit oder ohne Anstrengungsasthma) die durch Thrombin angeregte Bildung von Malonyldialdehyd signifikant

im Vergleich mit den Ausgangswerten zu.

c) Die Malonyldialdehydproduktion war insgesamt bei den gesunden, erwachsenen Versuchspersonen signifikant höher als bei den Kindern, die unter den verschiedenen Formen des Asthmas litten.

4. Diskussion

4.1 Quantitative Veränderungen

Über Veränderungen der Thrombozytenzahl bei der Asthmaerkrankung liegen bisher keine Untersuchungen vor. Dagegen wurde der Einfluß körperlicher Belastung bei gesunden Versuchspersonen des öfteren untersucht. In großen Studien berichteten HARTMANN und JOKL (50) sowie BEHRENS (8), daß es bei kurzfristigem körperlichem Stress, insbesondere beim Laufen, zu einem Ansteigen der Thrombozytenzahl kommt. Auch von MEHTA und MEHTA (88) wurde diese Beobachtung bestätigt.

In der vorliegenden Arbeit konnten jedoch Unterschiede in der Anzahl der Thrombozyten weder bei den gesunden Vergleichspersonen noch bei den Kindern mit oder ohne Anstrengungsasthma im Zusammenhang mit dem Dauerlauf festgestellt werden. Auch bei den Kindern mit der allergischen Asthmaform zeigten sich keine Veränderungen im Anschluß an

den Anfall. Die Ausgangswerte lagen ebenfalls im Normbereich. Somit scheint es sowohl beim Anstrengungsasthma als auch beim allergisch bedingten Asthma keine größeren quantitativen Abweichungen zu geben. Allerdings waren die Untersuchungskollektive relativ klein und mit einer Fehlerquote bis 17% muß beim mikroskopischen Zählverfahren gerechnet werden (63).

4.2 Qualitative Veränderungen

4.2.1 Verminderte Malonyldialdehydproduktion bei den Kindern mit Asthma

Bei einem Vergleich zwischen den Kindern mit Asthma und den gesunden (allerdings erwachsenen) Versuchspersonen war die Bildung von Malonyldialdehyd bei den Thrombozyten der Kinder reduziert. Verschiedene Ursachen könnten für diese Beobachtung verantwortlich sein. So gibt es sicher Unterschiede im Verhalten kindlicher Thrombozyten in Hinblick auf die Funktion der Blutplättchen bei Erwachsenen. Bekannt ist z. B. eine herabgesetzte Thrombo-

zytenfunktion bei Neugeborenen (25,39,145). Verschiebungen im Arachidonsäurestoffwechsel (146) oder abweichende Plasmafaktorenkonzentrationen (109) könnten dafür in Frage kommen. Eine Altersabhängigkeit sowie Abweichungen hinsichtlich des Geschlechts wurden mehrfach beobachtet (70,97,112,119,154). In der vorliegenden Arbeit ließen sich jedoch diesbezüglich, vielleicht aufgrund der relativ geringen Anzahl in den einzelnen Untersuchungsgruppen, keine Korrelationen nachweisen.

Die reduzierte Malonyldialdehydproduktion bei den Kindern könnte jedoch auch ursächlich mit dem Asthma zusammenhängen (vgl. S. 96). Veränderungen in Abhängigkeit vom IgE-Spiegel (s.u.) deuten in diese Richtung. Eine weitere Studie mit einer Gegenüberstellung gesunder und kranker Kinder könnte hier mehr Klarheit bringen.

4.2.2 Eingeschränkte Thrombozytenfunktion in Zusammenhang mit der Konzentration von Immunglobulin E im Blut

MACCIA und Mitarb. (81) beschrieben 1977 eine

starke Reduktion der "Second Phase of Aggregation" bei mehreren Asthmatikern mit erhöhtem IgE-Spiegel. Abnorme Aggregationen, die mit Epinephrin, ADP, Kollagen und Thrombin ausgelöst wurden, traten bei Patienten mit einer IgE-Serumkonzentration von mehr als 250 E/ml signifikant häufiger auf. Als Ursache dafür wurde eine veränderte Thrombozytenmembranreagibilität angenommen. GALLAGHER und Mitarb. (34) zeigten eine herabgesetzte Reaktionsbereitschaft bei Induktion durch Epinephrin und ADP, während die Veränderungen, die unter der Induktion von Thrombin auftraten, nicht signifikant von der Kontrollpopulation abwichen. Sie beobachteten außerdem saisonabhängige Schwankungen bei Patienten mit Heuschnupfen, die einen hohen IgE-Spiegel aufwiesen.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Untersuchungen von MACCIA (81) und GALLAGHER (34). Im Unterschied zu den vorausgegangenen Veröffentlichungen wurde jedoch auf eine starre Einteilung in normale und pathologische Aggregationsformen verzich-

tet, da es auch bei völlig Gesunden zu erheblichen Schwankungen bis hin zur Ausbildung eines zirkadianen Rhythmus bei der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten kommen kann (38,106). Statt dessen zogen wir zur Beurteilung der Second-Phase-Aggregation den prozentualen Transmissionswert nach 5 Minuten Registrierdauer heran. Eine bessere graduelle Unterscheidung scheint auf diese Weise möglich, insbesondere bei der Induktion der Aggregation mit höheren Thrombinkonzentrationen. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen erstreckt sich die von MACCIA und Mitarb. (81) postulierte "Thrombozytopathie" nicht nur auf die Aggregation sondern auch auf die Release-Reaction. Denn sowohl die Aggregation (mit 0,23 IE Thrombin/ml stimuliert) als auch die Malonyldialdehydproduktion (mit 10 IE Thrombin/ml stimuliert) war bei den Kindern mit erhöhtem IgE-Spiegel im Blut gegenüber denen mit normalem IgE-Konzentrationen vermindert. Man muß also beim allergisch bedingten Asthma, das fast immer mit erhöhtem IgE kombiniert ist, von einer

reduzierten Thrombozytenfunktion ausgehen.

4.2.3 Verhalten der Blutplättchen beim allergisch bedingten Asthma

Zum ersten Mal untersuchte 1974 die Forschergruppe um McDONALD (85) die Aggregation der Thrombozyten sowohl bei Asthmatikern als auch bei gesunden Kontrollpersonen, nachdem schon vorher FISHEL und ZWEMER (30) und SOLINGER, BERNSTEIN, GLUECK (136) über Veränderungen der Aggragation bei Atopikern berichtet hatten. FISHEL und ZWEMER (30) zeigten, daß die Thrombozyten von atopischen Personen eine Reduktion der "Second Phase of Aggregation" bei Induktion mit ADP aufwiesen. Die gleichen Beobachtungen machte SOLINGER und Mitarb. (136) für die durch Epinephrin ausgelöste Aggregation. Demgegenüber standen nun die Ergebnisse von McDONALD und Mitarb. (85) und HARWELL und Mitarb. (51), die keine signifikanten Veränderungen der Aggregation zwischen Normalpersonen und Asthmatikern (bzw. Atopikern) nachweisen konnten. McDONALD und Mitarbeiter verwendeten die Epinephren-induzierte Aggregation und führ-

ten die auch bei ihnen beobachteten Aggregationsminderungen auf Medikamenteneinflüsse zurück.

In der vorliegenden Arbeit wurde zwar versucht, mögliche medikamentöse Einflüsse zu vermeiden, doch gänzlich auszuschließen sind sie nicht. Wir nehmen jedoch an, daß eventuell medikamentös bedingte Störungen der Ergebnisse gering sind, da die Streuung der Meßwerte nicht auffallend groß ist.

Kurzfristige Schwankungen der Thrombozytenfunktion in Zusammenhang mit einem Asthmaanfall nachzuweisen, war das Ziel der Studie von KNAUER und Mitarb. (72). Sie stellten einen (wenn auch gering) erhöhten Plättchenfaktor 4 - Spiegel bei Asthmatikern nach inhalativer Allergenexposition fest. Die Untersuchungen wurden durch Beobachtungen anderer Forscher (16,43,105) untermauert. Leider gibt es bisher keine Literatur über das Aggregationsverhalten und die Prostaglandinsynthese im Zusammenhang mit einem Asthmaanfall.

In der vorliegenden Arbeit war die Aggregabilität direkt nach inhalativer Provo-

kation eines Asthmaanfalls signifikant vermindert. Diese Unterschiede wurden jedoch nur bei Induktion mit 0,23 IE Thrombin/ml PRP festgestellt. Bei Induktion mit 15 IE wiesen die Einzelwerte eine erheblich höhere Streuung auf, so daß keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden konnten, wenngleich auch hier die Tendenz gleich war. Auch bei der Malonyldialdehydproduktion waren keine signifikanten Unterschiede im Zusammenhang mit dem erperimentell ausgelösten Asthmaanfall zu erkennen. Auf die Interpretation dieser Resultate soll später noch einmal eingegangen werden (Seite 95f).

4.2.4 Verhalten der Blutplättchen beim Anstrengungsasthma

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist sicherlich, daß das Verhalten der Thrombozyten beim Anstrengungsasthma offensichtlich nicht gleich dem beim allergisch bedingten Asthma ist. Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion im Zusammenhang mit dem Anstrengungsasthma (exercise induced asthma) liegen bisher nicht vor.

Sehr weitgehend wurde jedoch der Einfluß körperlicher Belastung auf die Thrombozyten untersucht. Bereits 1925 entdeckten ISAACS und GORDON (61) bei Sportlern im Anschluß an einen Marathonlauf stark vergrößerte Blutplättchen. In der Folgezeit wies dann KARPATKIN (66) eine gesteigerte Aktivität dieser Megathrombozyten, auch "Stress-Plättchen" (123) genannt, nach. Von verschiedenen Autoren wurde eine Erhöhung der Plättchenadhäsionsfähigkeit und eine Zunahme der ADP-induzierten Aggregation im Anschluß an kurzfristige Belastungen festgestellt (27,123,156). Auch über eine erhöhte Aggregation mit Epinephrin und Kollagen im Anschluß an anstrengende Arbeit wurde berichtet (24). Besonders bei körperlich Untrainierten wurde ein starker Anstieg der Aggregabilität der Thrombozyten (27) registriert. Im Gegensatz dazu konnten SIESS und Mitarb. (129) keine Aktivierung der Thrombozyten bei körperlicher Belastung von 200 Watt feststellen. Interessanterweise berichteten ARKEL und Mitarb. (4) von einer Verminderung der "Second Phase of Aggregation" (in-

duziert durch Epinephrin und ADP) im Anschluß an beruflich bedingten Stress.

Die Ergebnisse meiner Arbeit lassen bezüglich der Thrombin-induzierten Aggregation sowohl bei den gesunden Erwachsenen als auch bei den Kindern, die körperlichen Belastungen ausgesetzt wurden, keine signifikanten Unterschiede erkennen. Leider liegen bisher keine vergleichbaren Untersuchungen über das Aggregationsverhalten mit Thrombin behandelter Thrombozyten vor, die näher auf den Einfluß körperlicher Belastung, speziell auch beim Anstrengungsasthma, eingingen.

Demgegenüber waren im Anschluß an körperliche Belastung die Thrombozyten zu einer deutlich gesteigerten Malonyldialdehydproduktion durch Thrombin zu induzieren. Zu einer solchen Steigerung der Bildung von Malonyldialdehyd kam es auch bei den Kindern mit Anstrengungsasthma im Gegensatz zu den 10 Kindern mit allergisch bedingtem Asthma. Dort war ja nach der inhalativen Provokation eines Anfalls eher eine Reduktion der Thrombozytenfunktion zu beobachten.

Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Zeitpunkte der Blutentnahmen aus technischen Gründen nicht immer im gleichen Zeitintervall erfolgten. Während bei den inhalativen Provokationen sofort nach Erreichen einer kritischen Schwelle des Resistance-Anstiegs das Blut abgenommen wurde, konnte es bei den Kindern mit Anstrengungsasthma erst direkt nach dem Laufen entnommen werden.

Vergleichbare Untersuchungen über die Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten von Asthmatikern wurden bisher noch nicht veröffentlicht.

4.3 Wechselbeziehungen zwischen Thrombozytenfunktion und Asthma

Um die vorliegenden Resultate im Zusammenhang mit dem Asthma besser interpretieren zu können, möchte ich noch einmal auf das Verhalten der Blutplättchen bei der Haemostase eingehen.

Die Blutstillung wird durch das Anhaften (Adhäsion) der Thrombozyten eingeleitet. Schon

hierbei kommt es zu komplizierten biochemischen Interaktionen zwischen Plättchen und Gefäßwand (15,36; vgl. S.2 u.3). Viele Faktoren, wie Strömungsgeschwindigkeiten, Gefäßquerschnitt, Ca^{++}-Ionen, intakte Plättchenfunktion u.a.m. (1,4,78),sind von Bedeutung. Die Adhäsion geht fließend in die Aggregation über (17), soweit die Voraussetzungen dafür gegeben sind. Elektronenoptisch nehmen die zuvor diskoiden Plättchen nun eine sphärische Form ein, um später (zu Beginn der zweiten Phase) Pseudopodien auszubilden und ihre Granula auszustoßen (14). Viele aggregationsfördernde Substanzen werden dabei aus den Granula freigesetzt (Release-Reaction). Man unterscheidet drei verschiedene Arten: Lysosomen; Granula mit ß-Thromboglobulin, Plättchenfaktor-4 und Growth Factor; sowie elektronenoptisch sehr dichte Granula, die "dense bodies" (14). Die "dense bodies" enthalten sehr viel ADP (und auch ATP), Calcium und Serotonin (33,36). Zusätzlich regeln die inzwischen in den Thrombozyten synthetisierten Prostaglandine den weiteren Aggre-

gationsablauf (58,71).

Von besonderem Interesse ist dabei die Rolle des Thrombins. Thrombin vermag über einen speziellen Mechanismus (35,52,99,103) die Phospholipasen A_2 und C zu aktivieren und so die Bildung von Arachidonsäure anzuregen (113,118,120,130). Die Phospholipasen sollen auch durch einige Hormone, wie Bradykinin und Histamin, zu induzieren sein (134), woraus sich Querverbindungen zum Asthma erkennen lassen. Außerdem stellt die Phospholipase A_2 ein Schlüsselenzym für die Entstehung von PAF dar (134).

Die Arachidonsäure wird u.a. durch die Prostaglandinzyklooxygenasen zu zyklischen Endoperoxiden umgewandelt (13,31,140,162). Aus diesen entstehen dann die Prostaglandine D_2, E_2 und $F_{2\alpha}$ (44), über spezielle Synthetasen die Thromboxane (TXA_2 u. TXB_2)(2,11), und durch die Prostazyklinsynthetase (nur in den Endothelzellen) das Prostazyklin (PGI_2) (13). Zusätzlich wird als Nebenprodukt direkt aus den zyklischen Endoperoxiden Malonyldialdehyd gebildet (48,82,86,108).

Aus der Arachidonsäure können außerdem über einen weiteren Stoffwechselweg mit Hilfe der Lipoxygenase Leukotriene (134) synthetisiert werden, die besonders beim Asthma eine große Rolle spielen (vgl. S. 91). Die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ haben wie die Thromboxane aggregationsfördernde Wirkung (44), während Prostaglandin D_2 und Prostazyklin aggregationshemmend wirken (42,130). $PGF_{2\alpha}$ und PGD_2 haben gleichzeitig auch noch "Nebenwirkungen" auf das Bronchialsystem (vgl. S.91). Malonyldialdehyd schließlich ist als Katalysator bei der Proteinbiosynthese von Bedeuttung (131).

Bemerkenswert ist, daß Agonisten und Antagonisten aus einer Vorstufe synthetisiert werden. Die gleichzeitige Bildung von Prostaglandin D_2 soll so das übermäßige Anwachsen des Plättchenpfropfes verhindern (130).

Die Prostaglandine wirken über spezifische Rezeptoren (83), die von ganz bestimmtem sterischen Aufbau sein müssen (84), auf das cyclo-AMP-System der Thrombozyten (42,64). Dabei soll für die intrazelluläre Regelung

das Verhältnis cAMP - cGMP von großer Bedeutung sein (53). Über das cyclo-AMP-System kommt es zu einem Anstieg des intrazellulären Calciums (42), welches das kontraktile System der Thrombozyten aktiviert.

Enge Verknüpfungen zwischen der Release-Reaction der Thrombozyten und der Mediatorenfreisetzung beim allergisch bedingten Asthma sind immer wieder erkennbar.

Ausgelöst wird die asthmatische Reaktion durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion. Meistens (139) handelt es sich dabei um eine Sofortreaktion, die durch sensibilisierte spezifische IgE-Antikörper an der Oberfläche von Gewebemastzellen und basophilen Leukozyten (Target-Zellen) hervorberufen wird (9,41,65, 89,92). Seltener kann auch durch IgG ein Asthmaanfall induziert werden (32,107).

Die Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkt die Ausschüttung einer Vielzahl von Mediatoren (vgl. S. 5), auf die ich nur eingehen möchte, soweit Wechselwirkungen mit den Thrombozyten bekannt sind.

Die Freisetzung der Mediatoren soll durch Calcium-Ionen über das cAMP-System gesteuert werden (32). Auslösung, Verlauf und Stärke des Asthmaanfalls sollen von einem partiellen Defekt im Adenylatzyklase-System abhängig sein (32). Beeinflußbar sei dieses System durch α-Rezeptoren, die mit der ATPase gekoppelt sind, und durch ß-Rezeptoren (148), die bei Reiz die Adenylatzyklase aktivieren (21,74). (Eine gesteigerte ATPase-Aktivität wird auch bei den Thrombozyten unter dem Einfluß von Thrombin beobachtet (79)). Gleichzeitig soll durch cholinerge Stimulation (Vagus) von Mastzellen nach Einstrom von extrazellulärem Calcium (132) eine Aktivierung der Guanylzyklase mit einem Anstieg von cyclo-GMP erfolgen. Auch über diesen Mechanismus sollen Mediatoren freigesetzt werden (32,74).

Histamin, einer der wichtigsten Mediatoren, soll direkt über die H_1-Rezeptoren oder indirekt über die Stimulierung von afferenten Vagusnervenfasern eine Bronchokonstriktion auslösen (76). Gleichzeitig wirkt es aggregationsfördernd (vgl. S. 87), während Antihistaminika

hemmen (56).

Die Prostaglandine spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Kontrolle der Freisetzung anderer (sekundärer) Mediatoren (77, 127), haben aber auch direkten Einfluß auf den bronchomotorischen Tonus. $PGF_{2\alpha}$ ist ein starker Bronchokonstriktor, während das gleichzeitig freigesetzte PGE_2 ein mäßig starker Bronchodilatator ist (95,138); ein ähnliches Regulationsprinzip also wie bei den Thrombozyten, wo gleichzeitig Agonisten und Antagonisten wirksam werden! Auch andere Prostaglandine, die in der Release-Reaction der Thrombozyten von Bedeutung sind (vgl. S. 87), werden gebildet (125,138). Vermutlich handelt es sich dabei jedoch um sekundäre Mediatoren (s. S. 93).

Die Wirkungsweise der Prostaglandine kann nicht ohne die Funktionen der Leukotriene, einer erst kürzlich entdeckten Substanzgruppe (121,122), gesehen werden. Es handelt sich um Stoffwechselprodukte der Arachidonsäure, die durch die Lipoxygenase gebildet werden (73,127). Leukotrien D ent-

spricht einem (altbekannten) Mediator, der Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) (121). Leukotrien B ist eine starke chemotaktische und aggregierende Substanz, die hauptsächlich von polymorphkernigen Leukozyten (als sekundären Mediatoren) gebildet wird (127). Ausgehend vom Aspirin-Asthma wird von einigen Forschern als ursächlicher Stoffwechseldefekt des Asthmas sogar eine Abnormität des Arachidonsäurestoffwechsels angenommen (37,149).

Die Mediatoren wirken schließlich über das cAMP-cGMP-System auf die Ca^{++}-Pumpe (in ähnlicher Weise wie bei den Thrombozyten). Das ansteigende intrazelluläre Calcium vermittelt dann die Muskelkontraktion in den Bronchiolen (57).

Durch eine von den Mediatoren gleichzeitig bewirkte erhöhte Kapillarfragilität kommt es außerdem zu der bekannten Oedembildung und gesteigerten Schleimproduktion (47,67,73). Hier spielen vor allem die sogenannten indirekten Mediatoren (55,69) eine Rolle, die durch Aktivierung anderer Zellen die Bildung

weiterer Mediatoren (second mediators) hervorrufen. Insbesondere soll der Platelet Activating Factor (PAF) durch Aggregationsauslösung von Thrombozyten eine Serotoninausschüttung bewirken (20). Interessanterweise kann PAF, dessen Struktur und Syntheseweg erst kürzlich entdeckt wurden (45), auch von den Thrombozyten selbst durch Aktivierung der Phospholipase A_2 mit Thrombin gebildet werden (10,134).

Die beschriebenen zahlreichen Verknüpfungspunkte auf biochemischer Ebene von allergisch bedingtem Asthma und Thrombozytenfunktion lassen sich auch beim Anstrengungsasthma aufzeigen. Diese Asthmaform ist jedoch in ihren Pathomechanismen bei weitem nicht so gut erforscht. Es soll daher nur kurz darauf eingegangen werden.

Besonders bei Kindern kommt es nach körperlicher Belastung zu Asthmaanfällen (93,132). Als Auslösemechanismen werden Hyperventilation (6,29), Hyperkapnie (32), mechanische Wirkungen (instabiles Bronchialsystem) (32),

Wärmeverlust der Lungen (18,19) und erhöhte Strömung der Atemluft (z. B. beim Lachen) (143) angenommen. Der Asthmaanfall soll über bestimmte Rezeptoren in der Bronchialwand (32,96) induziert werden.

Die Rolle von Mediatoren ist noch nicht genau geklärt, da widersprüchliche Aussagen vorliegen (3,75;133,137). Besser erforscht ist die Rolle der Katecholamine und der zyklischen Nukleotide. Während es bei körperlicher Belastung normalerweise zu einer stark erhöhten Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung kommt, soll dies beim Anstrengungsasthma nicht im gleichen Maß zutreffen (6,114,157; gegenteilige Auffassung:163). Wahrscheinlich wird die asthmatische Reaktion durch das Verhältnis von cAMP/cGMP geregelt (49,115), wie dies auch für das allergisch bedingte Asthma und die Blutplättchen bekannt ist.

4.4 Schlußfolgerungen und Interpretationsversuche

Zu erwarten wäre nach den oben beschriebenen

biochemischen Reaktionen, die vor allem beim allergisch bedingten Asthma auftreten, eine deutliche Steigerung der Thrombozytenfunktion. Denn sowohl die Aggregation als auch die Release-Reaction der Blutplättchen werden durch PAF, Prostaglandine und über das cAMP-cGMP-System stimuliert.

Wie die vorliegenden Ergebnisse jedoch zeigen, ist(in Übereinstimmung mit anderen Autoren (30,34,81,136))das Gegenteil der Fall. Dabei scheint die Höhe des IgE-Spiegels eine bemerkenswerte Rolle zu spielen (vgl. S. 77f.).

Mehrere Erklärungsmöglichkeiten sind denkbar:

1. Eine sehr kurzfristige Hyperreagibilität der Thrombozyten während des Anfallbeginns könnte gefolgt sein von einer Phase verstärkter Gegenregulation mit anschließender Minderfunktion.
2. Eine allgemeine, latent bestehende Minderfunktion liegt schon im anfallsfreien Intervall vor (s.u.). Während des Asthmaanfalls kommt es dann zunächst zu einem Absinken der Aggregationsbereitschaft. Eventuell könnte hier

die auftretende Hypoxie eine Rolle spielen (62). Die gleichzeitig unveränderte Malonyldialdehydproduktion auch während des Asthmaanfalls könnte darauf hindeuten, daß bei intakter Release-Reaction vermehrt Hemmstoffe gebildet worden sind (z. B. PGD_2,PGI_2). Eine denkbare spätere Phase mit einem Überwiegen aggregationsfördernder Stoffe wurde unter Umständen nicht erfaßt, da der Versuch stets so rasch wie möglich abgebrochen werden mußte.

3. Bei den Asthmakindern, besonders bei denen mit erhöhter IgE-Konzentration im Blut, wurde eine Minderfunktion der Blutplättchen auch im anfallsfreien Intervall beobachtet. Dies könnte auf eine Störung des Arachidonsäuremetabolismus beim Asthma (161) mit einer Verschiebung zugunsten der Lipoxygenaseproduktion beruhen. Die Prostaglandinsynthese wäre allgemein vermindert (37,149) und damit die Thrombozytenfunktion. Zusätzlichen Einfluß haben eventuell auch die zur Behandlung des Asthmas langfristig eingesetzten Medikamente (46,59,91,94,102,126,150).

4. Die Prostaglandine sind keine Hormone (134), sondern wirken nur örtlich begrenzt (138). In der Lunge finden sich während des Asthmaanfalls hohe Konzentrationen (125), die eine Thrombozytenaggregation und die Freisetzung sekundärer Mediatoren (Serotinin) induzieren (55). Durch raschen Abbau (44) entstehen andere Verhältnisse im venösen Blut (37,42,72). Die verminderte Thrombozytenaggregation in der Peripherie während des Anfalls ist vielleicht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) in der Lunge zurückzuführen (158).
5. Bei der Interpretation der Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Anstrengungsasthma sind die Unterschiede im Vergleich mit dem allergischen Asthma interessant. Signifikante Differenzen zu einer Vergleichsgruppe ohne Anstrengungsasthma ließen sich nicht nachweisen. Somit scheint die Thrombozytenfunktion bei dieser Asthmaform weniger durch die Krankheit ais vielmehr durch die körperliche Belastung beeinflußt zu sein. Eventuell ist eine fehlende oder veränderte Mediatorenfrei-

setzung dafür verantwortlich (vgl. S. 94).

6. Die unterschiedlichen Zeitintervalle bei den Blutentnahmen (vgl. S. 85) lassen jedoch ein gleichförmiges Verhalten der Blutplättchen beim Anstrengungsasthma und beim allergischen Asthma nicht grundsätzlich ausschließen.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf die eingangs gestellte Frage nach klinischen Konsequenzen, die sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, eingehen.

Die bei den Asthmakindern beobachteten Veränderungen der Thrombozytenfunktion waren zwar deutlich meßbar, in ihrem Ausmaß jedoch relativ gering. Extremformen mit einer akuten Gefährdung, z. B. durch eine Blutstillungsstörung, konnten bei keinem der Kinder nachgewiesen werden. Zwar hemmen fast alle Antiasthmatika mehr oder weniger die Thrombozytenfunktion, doch erscheint es nicht gerechtfertigt, deswegen Empfehlungen für bestimmte Medikationen abzuleiten. Der Einsatz der Medikamente sollte sich ausschließlich an den klinischen Erfordernissen orientieren.

5. Zusammenfassung

Der Einfluß von kindlichem Anstrengungsasthma und allergisch bedingtem Asthma auf die primäre Hämostase wurde untersucht. Dabei sollten insbesondere kurzfristige Änderungen während eines Asthmaanfalls erfaßt werden. Die Untersuchungen erstreckten sich auf die Anzahl der Thrombozyten, ihre durch Thrombin ausgelöste Aggregation und Malonyldialdehydproduktion. Bezüglich der Thrombozytenzahl wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen festgestellt. Es konnten auch keine kurzfristigen Veränderungen während des Asthmaanfalls nachgewiesen werden.

Eine Abhängigkeit der Aggregation von der Konzentration des Immunglobulin E konnte aufgezeigt werden. Bei hohen IgE-Spiegeln wurden leicht reduzierte Aggregationswerte bestimmt. Auch die Malonyldialdehydproduktion war bei den Kindern mit erhöhter IgE-Konzentration geringer.

Unter körperlicher Belastung kam es zu einer signifikanten Steigerung der Thrombin-induzierten Malonyldialdehydproduktion der Thrombozyten. Für die Aggregation ließ sich kein Anstieg nachweisen.

Das Verhalten der Blutplättchen bei den Kindern mit Anstrengungsasthma entsprach nicht den Veränderungen, die sich bei der Auslösung eines allergisch bedingten Asthmaanfalls beobachten ließen. Hinsichtlich der Vergleichsgruppe ohne Anstrengungsasthma konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei der erfolgreichen inhalativen Provokation eines Asthmaanfalls durch bestimmte Allergene kam es zu einem Absinken der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Bezüglich der Malonyldialdehydproduktion war keine Veränderung nachweisbar.

Insgesamt war die Malonyldialdehydproduktion der Kinder mit Asthma gegenüber den gesunden, allerdings erwachsenen Vergleichspersonen vermindert.

Eine bei asthmatischen Kindern latent bestehende leichte Thrombozytenfunktionsstörung wurde diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

1 ADAMS BROTHERTON, A.F.
HOAK, J.C.
Role of Ca^{2+} and cyclic AMP in the regulation of the production of prostacyclin by the vascular endothelium
in: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 (1982), 495-499

2 ALI, M
CERSKUS, A.L.
ZAMENCNIK, J.
McDONALD, J.W.D.
Synthesis of prostaglandin D_2 and thromboxane B_2 by human platelets
in: Thrombosis research Vol.II (1977), 485-496

3 ANDERSON, S.D.
BYE, P.T.P
SCHOEFFEL, R.E.
SEALE, J.P.
TAYLOR, K.M.
FERRIS, L.
Arterial plasma histamine levels at rest, and during and after exercise in patients with asthma: Effects of terbutaline aerosol
in: Thorax 36 (1981), 259-267

4. ARKEL, Y.S.
HAFT, J.I.
Kreutner, W.
SHERWOOD, J.
Alteration in second phase platelet aggregation associated with an emotionally stressful activity
in: Thrombos. Haemostas. 38 (1977) 552-561

5 BALL, S.E.
BOULLIN, D.J.
GLENTON, P.A.M.
Interactions between noradrenaline and 5-hydroxytryptamine involving platelet aggregation
in: Journal of Physiology 272 (1977), 98

6 BARNES, P.J.
BROWN, M.J.
SILVERMAN, M.
DOLLERY, C.T.
Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma
in: Thorax 36 (1981), 435-440

7 BAUMGARTNER, H.R.
Die Interaktion der Blutplättchen mit der Gefäßwand
in: Die Rolle der Blutplättchen bei der Thrombose (Ed. Lüscher) Kongress (1976), 9-11

8 BEHRENS, H.U.
Das Verhalten der Blutplättchen bei Muskelarbeit
in: Folia Haematol. 39 (1930), 1-11

9 BENNICH, H.
JOHANSSON, S.G.O.
BAHR-LINDSTRÖM, H.
Immunoglobulin E
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 171-179

10 BENVENISTE? J.
JOUVIN, E.
PIROTZKY, E.
ARNOUX, B.
MENCIA-HUERTA, J.M.
ROUBIN, R.
VARGAFTIG, B.B.
Platelet-activating factor (PAF-acether): Molecular aspects of its release and pharmacological actions
in: Int. Archs. Allergy appl. Immun. 66 (1981), 121-126

11 BILLS, T.K.
SMITH, J.B.
SILVER, M.J.
Intracellular regulation of metabolism of arachidonic acid in human platelets
in: Thrombos. Haemostas. 40 (1978), 219-223

12 BORN, G.V.R.
Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal
in: Nature 194 (1962), 927-929

13 BURCH, J.W.
MAJERUS, P.W.
The Role of Prostaglandins in Platelet Function
in: Semin. Hematol. 16 (1979), 196-207

14 CAEN, J.P.
Blood Platelet Function
in: Nouv. Rev. Fr. Hematol. 21 (1979), 81-89

15 CAZENAVE, J.-P.
DEJANA, E.
KINLOUGH-RATHBONE, R.
PACKHAM, M.A.
MUSTARD, J.F.
Platelet interactions with the endothelium and the subendothelium: the role of thrombin and prostacyclin
in: Haemostas. 8 (1979), 183-192

16 CELLA, G.
GIROLAMI, A.
Platelet activation in antigen-induced bronchoconstrictions
in: N. Engl. J. Med. 305 (1981), 892-893

17 CHARO, I.F.
FEINMAN, R.D.
DETWILER, T.C.
Interrelations of platelet aggregation and secretion
in: J. Clin. Invest. 60 (1977),866-873

18 CHEN, W.Y.
CHAI, H.
Airway cooling and nocturnal asthma
in: Chest 81 (1982), 675-680

19 CHEN, W.Y.
WEISER, P.C.
CHAI, H.
Airway cooling: The primary stimulus for exercise-induced asthma
in: Physiologist 21 (1978), 19

20 CHESNEY, C.M.
PIFER, D.D.
BYERS, L.W.
MUIRHEAD, E.E.
Effect of platelet-activating factor (PAF) on human platelets
in: Blood 59 (1982), 582-585

21 COFFEY, R.G.
MIDDLETON, Jr.,E.
Increased adenosine triphosphatase activity in platelets of asthmatic children
in: Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 48 (1975), 171-176

22 COLANTUONI, G.
HELLUMS, J.D.
MOAKE, J.L.
ALFREY, C.P.
The response of human platelets to sheer stress at short exposure times
in: Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 23 (1977), 626-631

23 DAHLE, L.K.
HILL, E.G.
The thiobarbituric acid reaction and the autoxidation of polyunsaturated fatty acid methyl esters
in: Arch. Biochem. Biophys. 98 (1962), 253-258

24 DAVIES, T.
LEDERER, D.A.
DAVIES, J.A.
The effect of aspirin on the exercise-induced changes in platelet function and blood coagulation
in: Thromb. Res. 5 (1974), 69-81

25 DEL PRINCIPE, D.
GABRIOTTI, M.
MASTRACCHIO, F.
MENICELLI, A.
GIARDINI, O.
Malonyldialdehyde Formation, Oxygen Consumption, Fatty Acid Composition in Newborn Platelets Stimulated by Thrombin
in: Biol. Neonate 36 (1979), 49-54

26 DUTAU, G.
ENJAUME, C.
ROCHICCIOLI, P.
Valeurs normales des IgE sériques totales chez l'enfant de la naissance à 16 ans
in: Arch. Franç. Pédiat. 36 (1979), 795-800

27 EVERTS, B.
BÖHME, H.
Einfluß dosierter Ergometerbelastung auf die Funktion menschlicher Thrombozyten: Vergleichende Untersuchungen bei Kontrollpersonen und Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit im Stadium II nach Fontaine
in: Vasa 10 (1981), 299-303

28 FEISSLY, R.
LÜDIN, H.
Microscopie par contrastes de phases
in: Rev. Hématol. 4 (1949), 481-490

29 FERLINZ, R.
Hyperventilation of exercise does induce asthma?
in: Wien. Med. Wschr. 131 (1981), 551-555

30 FISHEL, C.W.
ZWEMER, R.J.
Aggregation of platelets from B. pertussis injected mice and atopically sensitive human individuals
in: Fed. Proc. 291 (1970), 640

31 FLOWER, R.J.
CHEUNG, H.S.
CUSHMAN, D.W.
Quantitative determination of Prostaglandins and Malonyldialdehyde formed by the arachidonate oxygenase (prostaglandin synthetase) system of bovine seminal vesicle
in: Prostaglandins Vol. 4, No. 3 (Sept. 1973), 325-341

32 FUCHS, E.
Asthma bronchiale
in: Themen der Medizin, (Wander) Nürnberg (1979)

33 FUKAMI, M.H.
HOLMSEN, H.
BAUER, J.
Thrombin-induced Oxygen Consumption, Malonyldialdehyde Formation and Serotonin Secretion in Human Platelets
in: Biochem. Biophys. Acta 428 (1976) 253-256

34 GALLAGHER, J.S.
BERNSTEIN, I.L.
MACCIA, C.A.
SPLANSKY, G.L.
Cyclic platelet dysfunction in IgE-mediated allergy
in: J. Allergy Clin. Immunol. Vol.62 No. 4 (1978), 229-235

35 GARTNER, T.K.
WILLIAMS, D.C.
MINION, F.C.
PHILLIPS, D.R.
Thrombin-induced platelet aggregation is mediated by a platelet plasma membrane-bound lectin
in: Science 200 (1978), 1281-1283

36 GINGRICH, R.D.
HOAK, J.C.
Platelet-Endothelial Cell Interactions
in: Semin. Hematol. 16 (1979), 208-220

37 GODARD, P.
CHANTREUIL, J.
CLAUZEL, A.M.
CRASTES DE PAULET, A.
MICHEL, F.B.
Plasma concentrations of Prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ in asthmatic patients
in: Resp. 42 (1981), 43-51

38 GÖBEL, U.
MAK, S.Y
VOSS, H. von
PETRICH, Ch.
Variabilität von Blutgerinnungsbefunden bei gesunden und kranken Kindern
in: Erworbene Gerinnungsstörungen im Kindesalter, U. GÖBEL (Ed.), Bücherei des Pädiaters 78 (1977), 149-157

39 GÖBEL, U.
PETRICH, Ch.
WIENERT, R.
Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern
in: Klin. Päd. 184 (1972), 371-377

40 GONSIOR, E.
KRÜGER, M.
MEIER-SYDOW, J.
Die Durchführung inhalativer Antigen-Provokationsproben mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie
in: Acta Allergol. 31 (1976), 283-290

41 GORDON, R.R.
WARD, A.M.
NOBLE, D.A.
ALLEN, R.
Immunoglobulin E and its eczema-asthma syndrome in early childhood
in: Lancet (1982), 72-74

42 GORMAN, R.R.
FITZPATRICK, F.A.
MILLER, O.V.
Reciprocal Regulation of Human Platelet cAMP Levels by Thromboxane A_2 and Prostacyclin
in: Advances in Cyclic Mucleotide Research 9 (1978) 597-609

43 GRESELE, P.
TODISCO, T.
MERANTE, F.
NENCI, G.G.
Platelet activation and allergic asthma
in: N. Engl. J. Med. 306 (1982), 549

44 GREVEN, J.
Prostaglandine
in: Med. Klin. 74 (1979), 591-601

45 HANAHAN, D.J.
DEMOPOULOS, C.A.
LIEHR, J.
PINCKERD, R.N.
Identification of platelet-activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glycerol ether phosphoryl choline
in: J. Biol. Chem. 255 (1980), 5514-5516

46 HARDT, H. v.d.
Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter
in: Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 71 (1982), 463-467

47 HARDT, H. v.d.
Asthma bronchiale im Kindesalter
in: Med. Klin. 74, (1979), 1023-1031

48 HARLAN, J.M.
HARKER, L.A.
Hemostasis, thrombosis, and thromboembolic disorders
in: Med. Clin. North Am. 65 (1981), 855-880

49 HARTLEY, J.P.R.
DAVIES, C.J.
CHARLES, T.J.
MONIE, R.D.H.
NOGRADY, S.G.
WINSON, M.D.
Plasma cyclic nucleotide levels in exercise-induced asthma
in: Thorax 36 (1981), 823-827

50 HARTMANN, E.
JOKL, E.
Untersuchungen an Sportsleuten
in: Arbeitsphysiologie 2 (1929), 452-460

51 HARWELL, W.B.
PATTERSON, J.T.
LIEBERMAN, P.
BEACHEY, E.
Platelet aggregation in atopic and normal patients
in: J. Allergy Clin. Immunol. 51 (1973), 274-279

52 HASHIMOTO, S.
SHIBATA, S.
KOHAYASHI, B.
Exterior and interior events in early stages of thrombin-induced platelet aggregation
in: Thrombos. Haemostas. 38 (1977) 630-639

53 HASLAM, R.J.
DAVIDSON, M.M.L.
DAVIES, T.
LYNHAM, J.A.
McCLENAGHAN, M.D.
Regulation of Blood Platelet Function by Cyclic Nucleotides
in: Advances in Cyclic Nucleotide Research 9 (1978), 533-552

54 HEINECKE, A.
HULTSCH, E.
NIENHAUS, R.
REISCH, A.
WINGERT, F.
Biomathematik für Mediziner
in: Heidelberger Taschenbücher, Berlin-Heidelberg-New York (1976) 2.Aufl.

55 HENSON, P.M.
PINCKARD, R.N.
Basophil-derived platelet-activating factor (PAF) as an in vivo mediator of acute allergic reactions: Demonstration of specific desensitization of platelets to PAF during IgE-induced anaphylaxis in the rabbit
in: J. Immunol. 119 (1977), 2179-2184

56 HERRMANN, R.G.
FRANK, J.D.
Effect of adenosine derivatives and antihistaminics on platelet aggregation
in: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123 (1966), 654-660

57 HERZOG, H.
NOLTE, D.
SCHMIDT, O.P. (Ed.)
Obstruktive Atemwegserkrankungen
in: Baden-Baden - Köln - New York (1979)

58 HOLMSEN, H.
Prostaglandin Endoperoxide-Thromboxane Synthesis and Dense Granule Secretion as Positive Feedback Loops in the Propagation of Platelet Responses during "The Basic Platelet Reaction"
in: Thrombos. Haemostas. 38 (1977), 1030-1041

59 HUZOOR-AKBAR
ARDLIE, N.G.
Investigation of the Role of Arachidonic Acid in Platelet Function and Mechanisms for Suppression of Prostaglandin Biosynthesis
in: Brit. J. Haematol. 39 (1978), 71-81

60 IMANDT, L.
GENDERS, T.
WESSELS, H.
HAANEN, C.
An improved method for preparing platelet-rich plasma
in: Thrombos. Res. 11 (1977), 429-432

61 ISAACS, R.
GORDON, B.
The effect of exercise on the distribution of corpuscles in the blood
in: Am. J. Physiol. 71 (1925), 106-111

62 JOHNSON, T.S.
ELLIS, J.H.
STEELE, P.P.
Improvement of platelet survival time with oxygen in patients with chronic obstructiv airway disease
in: Am. Rev. Respir. Dis. 117 (1978), 255-257

63 JOLLER, P.W.
BABO, C.
HITZIG, W.H.
Thrombozytenzählung im mittelgroßen klinischen Routinelabor
in: Schweiz. med. Wachr. 112 (1982), 304-310

64 KAFKA, M.S.
TALLMAN, J.F.
SMITH, C.C.
COSTA, J.L.
Alpha-adrenergic receptors on human platelets
in: Life Sciences 21 (1977), 1429-1438

65 KALINER, M.
AUSTEN, K.F.
Biochemical Characteristics of Immediate Hypersensitivity Reactions
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 163-170

66 KARPATKIN, S.
Biochemical and clinical aspects of megathrombozytes
in: Ann. New Y. Acad. Sci. 201 (1972), 262-279

67 KEIENBURG, C.
Asthma bronchiale im Kindesalter
in: Z. Allg. Med. 58 (1982), 172-175

68 KELLER, H.
Spirographie und Ganzkörperplethysmographie
Dissertation 1976, Kinderklinik der Universität Düsseldorf

69 KELLERMEYER, R.W.
SCHWARTZ, H.J.
The Kinine: Basic Chamistry, Biological Action, and Implication in Human Asthma
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 217-230

70 KELTON, J.G.
CARTER, C.J.
SANTOS, A.
HIRSH, J.
Sex related differences in platelet function: The effect of Aspirin
in: Blood 59 (1982), 625-627

71 KINLOUGH-RATHBONE, R.L.
PACKHAM, M.A.
MUSTARD, J.F.
Synergism between platelet aggregating agents: the role of the arachidonate pathway
in: Thromb. Res. Vol. II (1977), 567-580

72 KNAUER, K.A.
LICHTENSTEIN, L.M.
ADKINSON, N.F.
FISH, J.E.
Platelet activation during antigen-induced airway reactions in asthmatic subjects
in: N. Engl. J. Med. 304 (1981), 1404-1407

73 KÖNIG, W.
PFEIFFER, Ph.
BOHN, A.
Mediatoren der allergischen Reaktion
in: Immun. Infekt 10 (1982), 35-43

74 KUNKEL, G.
Bronchomotorischer Tonus (nervöse, humorale und umweltbedingte Einflüsse)
in: Allergologie, Jrg. 1, 4 (1978), 197-206

75 LEE, T.H.
BROWN, M.J.
NAGY, L.
CAUSON, R.
WALPORT, M.J.
KAY, A.B.
Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics
in: J. Allergy Clin. Immun. 70 (1982), 73-81

76 LEFF, A.
Pathogenesis of Asthma
in: Chest 81 (1982), 224-229

77 LEFFERT, F.
Asthma: A modern perspective
in: Pediatrics 62 (1978), 1061-1069

78 LEVY-TOLEDANO, S.
MACLOUF, J.
BYRON, P.
SAVARIAU, E.
HARDISTY, R.M.
Human platelet activation in the absence of aggregation: A Calcium-dependent phenomenon independent of Thromboxane formation
in: Blood 59 (1982), 1078-1085

79 LEWIS, N.
MAJERUS, P.W.
Lipid Metabolism in Human Platelets
in: J. Clin. Investigation 48 (1969), 2114-2123

80 LÜSCHER, E.F.
The role of platelets in the haemostatic mechanism
in: Minerva Pediatrics 30 (1976), 1347-1353

81 MACCIA, C.A.
GALLAGHER, J.S.
ATAMAN, G.
GLUECK, H.I.
BROOKS, S.M.
BERNSTEIN, I.L.
Platelet thrombopathy in asthmatic patients with elevated immunoglobulin E
in: J. Allergy Clin. Immunol. Vol.59, No. 2 (1977), 101-108

82 MacFARLANE, D.E.
GARDNER, S.
LIPSON, C.
MILLS, D.C.P.
Malonyldialdehyde production by platelets during secondary aggregation
in: Thrombos. Haemostas. 38 (1977), 1002-1009

83 MacINTYRE, D.E.
Modulation of platelet function by Prostaglandins: Characterization of platelet receptors for stimulatory prostaglandins and the role of arachidonate metabolites in platelet degranulation responses
in: Haemostasis 8 (1979), 274-293

84 MacINTYRE, D.E.
SALZMAN, E.W.
GORDON, J.L.
Prostaglandin receptors on human platelets: structure activity relationships of stimulatory prostaglandins
in: Biochem. J. 174 (1978), 921-929

85 McDONALD, J.R.
TAN, E.M.
STEVENSON, D.D.
VAUGHAN, J.H.
Platelet Aggregation in Asthmatic and Normal Subjects
in: J. Allergy Clin. Immunol. Vol. 54, No.4 (1974), 200-208

86 McKILLAN, R.M.
McINTYRE, D.H.
BOOTH, A.
GORDON, J.L.
Malonaldehyde formation in intact platelets is catalysed by thromboxane synthase
in: Biochem. J. 176 (1978), 595-598

87 McMILLAN, R.M.
MacINTYRE, D.E.
GORDON, J.L.
Simple, sensitive fluorimetric assay for malondialdehyde production by human platelets
in: Thrombosis Res. Vol.II (1977), 425-428

88 MEHTA, J.
MEHTA, P.
Comparison of platelet function during exercise in normal subjects and coronary artery disease patients: Potential role of platelet activation in myocardial ischemia
in: Am. Heart J. 103 (1982), 49-53

89 MELTZER, S.J.
Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis
in: JAMA 55 (1910), 1021-1029

90 MEZZANO, D.
HWANG, K.
ASTER, R.H.
Characteristics of total platelet populations and of platelet isolated in platelet-rich plasma
in: Transfus. 22 (1982), 197-202

91 MILLS, D.C.B.
ROBERTS, G.C.K.
Membrane Active Drugs and the Aggregation of Human Blood Platelets
in: Nature 213 (1967), 35-38

92 MORR, H.
Aktuelle Aspekte des Asthma bronchiale
in: Immun. Infekt 10 (1982), 57-63

93 MORTON, A.R.
HAHN, A.G.
FITCH, K.D.
Continuous and intermittent running in the provocation of asthma
in: Ann. Allergy 48 (1982), 123-129

94 MUSTARD, J.F.
PACKHAM, M.A.
Factors influencing platelet function: Adhesion, release, and aggregation
in: Pharmacological Review 22 (1970), 97-187

95 NAKANO, J.
RODGERS, R.L.
The Prostaglandins: Biochemistry, Pathophysiology, and Clinical Pharmacology in Asthma and Other Lung Disorders
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston, (1976), 191-216

96 NEIJENS, H.J.
WESSELIUS, T.
KERREBIJN, K.F.
Exercise-induced bronchoconstriction as an expression of bronchial hyperreactivity: a study of its mechanisms in children
in: Thorax 36 (1981), 517-522

97 NORDØY, A.
SVENSSON, B.
HAYCRAFT, D.
HOAK, J.C.
WIEBE, D.
The influence of age, sex, and the use of oral contraceptives on the inhibitory effects of endothelial cells and PGI_2 (Prostacyclin) on platelet function
in: Scand. J. Haematol. 21 (1978), 177-187

98 NOWAK, J.
RADOMSKI, M.
KAIJSER, L.
GRYGLEWSKI, R.J.
Conversion of exogenous arachidonic acid to prostaglandins in the pulmonary circulation in vivo
in: Acta Physiol. Scand. 112 (1981), 405-411

99 NURDEN, A.T.
CAEN, J.P.
Role of surface glycoproteins in human platelet function
in: Thromb. Hemostas. 35 (1976), 139-150

100 O'BRIEN, J.R.
Platelet Aggregation: Part II Some results from a new method of study
in: J. clin. Path. 15 (1962), 452-455

101 O'BRIEN, J.R.
SHOOBRIDGE, S.M.
FINCH, W.J.
Comparison of the effect of heparin and citrate on platelet aggregation
in: J. clin. Path. 22 (1969), 28-31

102 OELZ, O.
Action mechanism and clinical indications for thrombocyte aggregation inhibitors
in: Schweiz. Med. Wachr.109 (1979), 348-353

103 OKAMURA, T.
JAMIESON, G.A.
Platelet Glycocalicin: A single receptor for platelet aggregation induced by thrombin or ristocetin
in: Thromb. Res. 8 (1976), 701-706

104 OKUMA, M.
STEINER, M.
BALDINI, M.
Lipid Peroxidation in Aging Platelets
in: Blood 34 (1969), 712-716

105 PAGE, C.P.
PAUL, W.
BASRAN, G.S.
MORLEY, J.
Platelet activation in asthma
in: N. Engl. J. Med. 306 (1982), 251-252

106 PAVLISHCHAK, S.A.
Circadian rhythms of the functions of thrombocytes and basophils in the blood of healthy volunteers and of patients with ischaemic heart disease
in: Cor Vasa 20 (1978), 362-368

107 PEPYS, J.
Nonimmediate Asthmatic Reactions
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976). 231-256

108 PLACER, Z.A.
CUSHMAN, L.L.
JOHNSON, B.C.
Estimation of Product of Lipid Peroxidation (Malonyl Dialdehyde) in Biochemical Systems
in: Analytical Biochemistry 16 (1966), 359-364

109 PODOLSAK, B.
PETER, G.
ÖLLER, J.
Correlations Between Age-dependant Protein and Lipid Concentrations in Plasma and Platelet Functions in Children
in: Eur. J. Pediatr. 132 (1979),21-35

110 PONARI, O.
CIVRDI, E.
MEGHA, A.
PINI, M.
POTI, R.
DETTORI, A.G.
In Vitro and In Vivo Effects of Adrenaline and Phentolamine on Platelet Function
in: Thrombos. Haemostas. 40 (1978) 428-437

111 PRYOR, W.A.
STANLEY, J.P.
BLAIR, E.
Autoxidation of Polyunsaturated Fatty Acids: II. A Suggested Mechanism for the Formation of TBA-Reactive Materials from Prostaglandin-like Endoperoxides
in: Lipids Vol. 11, No. 5 (1975)

112 READING, H.W.
ROSIE, R.
Age and sex differences related to platelet aggregation
in: Biochem. Soc. Trans. 8 (1980), 180-181

113 REIMERS, H.-J.
KINLOUGH-RATHBONE, R.L.
CAZENAVE, J.-P.
SENYI, A.F.
HIRSH, J.
PACKHAM, M.A.
MUSTARD, J.F.
In vitro and in vivo functions of thrombin-treated platelets
in: Thrombos. Haemostas. 35 (1976), 151-166

114 REINHARDT, D.
NAGEL, M.
STEMMANN, E.A.
WEGNER, F.
Catecholamines and cyclic AMP in allergic and exercise induced asthma of childhood
in: Eur. J. Pediat. 134 (1980),45-56

115 REINHARDT, D.
WEGNER, F.
STEMMANN, E.A.
Einfluß von Phentolamin auf das Verhalten des Noradrenalin und der zyklischen Nukleotide beim Anstrengungsasthma im Kindesalter
in: Atemwegs- u. Lungenkrankheiten 6 (1980), 242-245

116 REUTER, H.
PODOLSAK, B.
HAGEN, I.
LINKER, H.
STRÖDER, J.
GROSS, R.
Investigations on the time dependance of platelet functions:
I. General methodical investigations
in: Thrombosis Research 3 (1973), 307-325

117 RING, J.
RIST, PRIST, RAST. Zur Serodiagnostik der allergischen Sofortreaktion
in: Dt. Med. Wschr. 103 (1978), 365

118 RITTENHOUSE-SIMMONS, S.
RUSSELL, F.A.
DEYKIN, D.
Mobilization of arachidonic acid in human platelets
Kinetics and Ca^{2+} dependancy
in: Biochem. Biophys. Acta 488 (1977), 370-380

119 ROPER, P.
DREWINKO, B.
HASLER, D.
JOHNSTON, D.
HESTER, J.
FREIREICH, E.J.
Effects of time, platelet concentration, and sex on the human platelet aggregation response
in: Am. J. Clin. Pathol. 71 (1979), 263-268

120 RUSSELL, F.A.
DEYKIN, D.
The effect of thrombin on the uptake and transformation of arachidonic acid by human platelets
in: Am. J. Hematol. 1 (1976), 59-70

121 SAMUELSSON, B.
Oxidative products of arachidonate acid: leukotrienes, a new group of compound, including slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)
in: KROC Found. Ser. 14 (1981),1-11

122 SAMUELSSON, B.
HAMMERSTROM, S.
Nomenclature for Leukotrienes
in: Prostaglandins 19 (1980), 645

123 SARAJAS, H.S.S.
Reaction Patterns of Blood Platelets in Exercise
Characteristics, Origin and Possible Coronary Implications
in: Adv. Cardiol. 18 (1976), 176-195

124 SCHINDL, R.
Broncholyse beim kindlichen Asthma
in: Wien. Med. Wschr. (1982), 67-71

125 SCHULMAN, E.S.
ADKINSON, N.F.
DEMERS, L.M.
FITZPATRICK, F.A.
ADAMS, G.K.
LICHTENSTEIN, L.M.
NEWBALL, H.H.
Anaphylactic release of prostaglandins, thromboxane A_2 and prostacyclin from human lung
in: Fed. Proc. 39 (1980), 444-457

126 SCRIABINE, A.
Platelets and Platelet Aggregation Inhibitors
in: Cardiovascular Pharmacology (1977), 429-459

127 SEALE, J.P.
Prostaglandins, slow-reacting substances (Leukotrienes) and the lung
in: Aust. N.Z. J. Med. 11 (1981), 550-557

128 SIEGEL, S.C.
KATZ, R.M.
RACHELEFSKY, G.S.
Bronchial Asthma in Children
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 927-955

129 SIESS, W.
LORENZ, R.
ROTH, P.
WEBER, P.C.
Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking or norepinephrine infusion
in: Circulation 66 (1982), 44-48

130 SILVER, M.J.
Mechanisms of hemostasis and therapy of thrombosis: New concepts based on the metabolism of Arachidonic acid by platelets and endothelial cells
in: Adv. Pharmacol. Chemother. 18 (1981), 1-47

131 SIU, G.M.
DRAPER, H.H.
Metabolism of Malonaldehyde in vivo and in vitro
in: Lipids 17 (1982), 349-355

132 SLY, R.M.
Pathogenesis of asthma
in: Ann. Allergy 49 (1982), 16-19

133 SMITH, A.P.
DUNLOP, L.
Prostaglandins and asthma
in: Lancet (1975), i, 39

134 SMITH, J.B.
Prostaglandins and platelet aggregation
in: Acta Med. Scand.(Suppl.) 651 (1981), 91-99

135 SMITH, J.B.
INGERMANN, C.M.
SILVER, M.J.
Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets
in: J. Lab. Clin. Med. 88 (1976), 167-172

136 SOLINGER, A.
BERNSTEIN, I.L.
GLUECK, H.I.
The effect of epinephrine on platelet aggregation in normal and atopic subjects
in: J. Allergy Clin. Immunol. 51 (1973), 29-37

137 SOUZA, L.M.
SILVERMAN, M.
Prostaglandins in exercise-induced asthma
in: Clin. Allergy 11 (1981),506-507

138 SPANNHAKE, E.W.
HYMAN, A.L.
KADOWITZ, PH.J.
Bronchoactive metabolites of Arachidonic acid and their role in airway function
in: Prostaglandins 22 (1981) 1013-1026

139 SPEIZER, F.E.
Epidemiology, Prevalence, and Mortality in Asthma
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 43-51

140 SRIVASTAVA, K.C.
Arachidonic acid as a precursor in the production of substances necessary for platelet aggregation and its control
in: Danish Medical Bulletin 25 (1978), 130-133

141 STELLMAN, J.L.
SPICER, J.E.
CAYTON, R.M.
Morbidity from chronic asthma
in: Thorax 37 (1982), 218-221

142 STEMMANN, E.A.
DERDA, E.
Diagnostik bei kindlichen Asthmatikern mit einer Allergie gegen Hausstaub bzw. Hausstaubmilbe unter besonderer Berücksichtigung der inhalativen Provokation
in: Allergologie 1 (1978), 89-92

143 STEMMANN, E.A.
VÖLKER, P.
BOTH, A.
SCHACHOFF, R.
BAYER, J.
WILSING, L.
Diagnostische Differenzierung asthmatischer Syndrome zur Verbesserung der therapeutischen Resultate
in: Mschr. Kinderheilkunde 124 (1976), 260-262

144 STUART, M.J.
Platelet malinyldialdehyde formation: an indicator of platelet hyperfunction
in: Thromb. Hemostas. 42 (1979), 649-654

145 STUART, M.J.
The neonatal platelet: Evaluation of platelet malonyldialdehyde formation as an indicator of prostaglandin synthesis
in: Brit. J. Haematol. 39 (1978), 83-90

146 STUART, M.J.
ALLEN, J.B.
Arachidonic acid metabolism in the neonatal platelet
in: Pediatrics 69 (1982), 714-718

147 STUART, M.J.
MURPHY, S.
OSKI, F.A.
A simple nonradioisotope technic for the determination of platelet life-span
in: N. Engl. J. Med. 292 (1975), 1310-1313

148 SZENTIVANYI, A.
FISHEL, C.W.
The Beta-Adrenergic Theory and Cyclic AMP-Mediated Control Mechanisms in Human Asthma
in: WEISS, SEGAL, Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, Boston (1976), 137-153

149 TAN, Y.
COLLINS-WILLIAMS, C.
Aspirin-induced asthma in children
in: Ann. Allergy 48 (1982), 1-5

150 THONG, K.L.
MANT, M.J.
GRACE, M.G.
Lack of effect of prednisone administration on bleeding time and platelet function of normal subjects
in: Brit. J. Haematol. 38 (1978), 373-380

151 TS'AO, C.-H.
PETERSON, K.G.
GALLUZZO, T.S.
Opposite changes in aggregability of platelets atored in plasma and in blood
in: Am. J. Clin. Pathol. 71 (1979), 379-383

152 VOSS, H. von
Präzisierung und Anwendung von Thrombozytenfunktionstests in der Kinderheilkunde
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1978

153 VOSS, H. von
BERGMANN, F.
RICHTER, O.
Spektralphotometrische Mikromethode zur Bestimmung der Malonyldialdehyd-Produktion der Thrombozyten
Sonderdruck aus: SCHIMPF, K. (Ed.), Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber, Heidelberg 1980

154 VOSS, H. von
GÖBEL, U.
BREUER, R.
PETRICH, Ch.
TOMASCHOFF, J.
Normalwerte der Thrombozytenaggregation mit ADP, Thrombin, Kollagen und Ristocetin
in: GÖBEL, U. (Ed.), Erworbene Gerinnungsstörungen im Kindesalter, in: Bücherei des Pädiaters 78 (1977) 99-109

155 WALLENBURG, H.C.S.
KESSEL, P.H. van
Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a nonradioisotopic technique
in: Brit. J. Obstetrics Gynaecol. 85 (1978), 33-36

156 WARLOW, C.P.
OGSTON, D.
Effect of exercise on platelet count, adhesion, and aggregation
in: Acta Haemat. 52 (1974), 47-53

157 WARREN, J.B.
KEYNES, R.J.
BROWN, M.J.
JENNER, D.A.
McNICOL, M.W.
Blunted sympathoadrenal response to exercise in asthmatic subjects
in: Br. J. Dis. Chest 76 (1982), 147

158 WIPF, R.
STINGHE, R.
Platelet survival time in hypoxemic patients
in: Am. Rev. Respir. Dis. 118 (1978), 447 (Letter to the editor)

159 WITTIG, H.J.
BELLIOT, J.
PHILLIPS, I.D.
ROYAL, G.
Age related serum IgE levels in healthy subjects and in patients with allergic disease
in: J. Allergy Clin. Immunol. 66 (1980), 305-313

160 YAGI, K.
A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma
in: Biochem. Med. 15 (1976), 212-216

161 YEN, S.S.
MORRIS, H.G.
An imbalance of Arachidonic acid metabolism in asthma
in: Biochem. Biophys. Res. Commun. 103 (1981), 774-779

162 YOSHIDA, N.
AOKI, N.
Release of arachidonic acid from human platelets. A key role for the potentation of platelet aggregability in normal subjects as well as in those with nephrotic syndrome
in: Blood 52 (1978), 969-977

163 ZIELINSKI, J.
CHODOSOWSKA, E.
RADOMYSKI, A.
ARASZKIEWICZ, Z.
KOZLOWSKI, S.
Plasma catecholamines during exercise-induced bronchoconstriction in bronchial asthma
in: Thorax 35 (1980), 823-829

Herrn Priv. Doz. Dr. H. von Voss danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die stete Hilfsbereitschaft und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

In gleicher Weise danke ich Herrn Prof. Dr. D. Reinhardt für die zahlreichen Anregungen im Zusammenhang mit den Asthmakindern, die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Lungenfunktionstests und wichtige Hinweise bei der Abfassung der Diskussion.

Frau M. T. Sievers danke ich für ihre stets freundliche Unterstützung und zahlreichen Anregungen bei der Durchführung der Laborarbeiten.

Dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danke ich für die großzügige Unterstützung im Rahmen des Forschungsprojekts von Herrn Priv. Doz. Dr. H. von Voss.

L e b e n s l a u f

Am 11.11.1955 wurde ich, Martin Wegener, als Sohn des Arztes Dr. med. Günther Wegener und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Düding, in Duisburg geboren. Nach dem Besuch der Katholischen Volksschule Lengerich/Emsland von 1962 bis 1966 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium Leoninum in Handrup/Emsl. Dort bestand ich am 16.5.1974 die Reifeprüfung.

Am 1.10.1974 begann ich an der Universität Düsseldorf das Medizinstudium. Am 27.8.1976 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, und am 16.4.1981 bestand ich die ärztliche Prüfung in Düsseldorf. Die Approbation erhielt ich am 14.5.1981.

Anschließend war ich bis zu meiner Einberufung zum Grundwehrdienst als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses Kempen/Ndrh. tätig. Den Wehrdienst bei der Bundeswehr leistete ich vom 1.2.1982 bis zum 30.4.1983 ab und führe seitdem meine Facharztausbildung in Kempen fort.